Ein Beitrag zur experimentellen Erforschung der Wirkung einiger Silberpräparate, besonders des kolloidalen Silbers

Inaugural-Dissertation

der

hohen medizinischen Fakultät der Landes-Universität Rostock

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Adolf Bode
prakt. Arzt in Lindenberg (Kreis Beeskow-Storkow.)

Frankfurt a. Oder.
Druck der Königlichen Hofbuchdruckerei Trowitzsch & Sohn.
1902.

Ein Beitrag zur experimentellen Erforschung der Wirkung einiger Silberpräparate, besonders des kolloidalen Silbers

Inaugural-Dissertation

der

hohen medizinischen Fakultät der Landes-Universität Rostock

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Adolf Bode
prakt. Arzt in Lindenberg (Kreis Beeskow-Storkow.)

AGAD. CENTRAL BIBL.

Frankfurt a. Oder.
Druck der Königlichen Hofbuchdruckerei Trowitzsch & Sohn.
1902.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
zu Rostock.

Referent: Professor Dr. Kobert.
Juli 1901.

○ Seinem lieben Vater ○

in Dankbarkeit gewidmet

Herrn Professor Dr. Kobert

sage ich für die Anregung zu der Arbeit und für die liebenswürdige Unterstützung bei der Abfassung derselben, sowie für die gütige Hilfe bei der Durchsicht und Beurteilung der mikroskopischen Präparate meinen herzlichsten Dank.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

I. Litterarisches 7
II. Protokolle über die Versuchstiere 20
1. Versuche mit Collargol 20
a) Frösche 20
b) Warmblüter 33
2. Versuche mit Albargin 43
a) Frösche 43
b) Warmblüter 45
3. Versuche mit Nargol 47
a) Frösche 47
b) Warmblüter 49
III. 1. Ergebnisse meiner Untersuchung mit Collargol (Tabelle I) . 50
a) Froschversuche 50
b) Versuche an Warmblütern 54
2. Ergebnisse meiner Untersuchungen mit Albargin (Tabelle II) 57
a) Froschversuche 57
b) Versuche an Warmblütern 58
3. Ergebnisse meiner Untersuchungen mit Nargol 59
a) Froschversuche 59
b) Versuche an Warmblütern 59
IV. Ergebnisse meiner Versuche mit Silberpräparaten 60
I. Collargol 60
II. Albargin 62
III. Nargol 63

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549205_0165

I.

Litterarisches.

Bevor ich zur Beschreibung meiner Versuche übergehe, werde ich versuchen, eine kurze litterarische Übersicht über die Ausscheidungsvorgänge von Silbersalzen im tierischen Organismus zu geben und zugleich die herrschenden Ansichten über die therapeutische Anwendung und chemische Zusammensetzung einiger Silberpräparate, im Speziellen derjenigen, mit welchen ich Versuche angestellt habe, wiederzugeben.

Welch ungeheuren Zuwachs an Publikationen die Pharmakologie des Silbers im letzten Jahrzehnt aufzuweisen hat, ersieht man daraus, dass etwa 10 neue Silberpräparate in dieser Zeit aufgekommen sind, von denen jedes eine Anzahl Arbeiten veranlasst hat und noch zur Folge haben dürfte. Für eines derselben, das Protargol, sind wir zufällig in der Lage, die Zahl der Arbeiten genau angeben zu können. Sie beträgt bis zum März 1901 nicht weniger als 291 (cfr. Apothekerzeitung No. 19 p. 1901). Seit dieser Zeit sind aber bereits wieder mehr als ein Dutzend neue hinzugekommen. Nach Hans Godden (Neurolog. Cbl. 1901 No. 4 p. 152) giebt es im Handel jetzt folgende neue Silberpräparate zu therapeutischen Zwecken. 1. *Arg. aceticum*, 2. *Arg. benzoicum*, 3. *Arg. caseinicum*, 4. *Arg. cinamylicum*, 5. *Arg. cyanatum*, 6. *Arg. salicylicum*, 7. *Arg. citricum*, auch *Jtrol* genannt, 8. *Arg. lacticum*, auch *Actol* genannt, 9. *Arg. sulfophenylicum*, 10. *Arg. sozojodolicum*, 11. *Arg. colloidale*, auch *Collargol* genannt, 12. *Argentamin*, 13. *Argentol*, 14. *Argonin*, 15. *Nargol*.

Diese Schar der neuen Silberpräparate haben alle vor „Argentum nitricum“ den Vorzug, nicht so stark oder garnicht zu ätzen, und laden deshalb zur therapeutischen Verwendung sowohl, als auch zur pharmakologischen Prüfung ein. Zunächst will ich eine Übersicht über die bisher veröffentlichten pharmakologischen Versuche mit Silberpräparaten inbezug auf pathologisch-anatomische Veränderungen vorausschicken.

An erster Stelle muss ich die Resultate, welche vier *Arbeiten, welche aus Professor Koberts Institut hervorgegangen sind,* ergeben haben, anführen:

Die Versuche *Samojloffs mit „Argentum glycyrrhizinicum“*, welche in den „Arbeiten des Pharmakologischen Institutes zu Dorpat“ Band IX veröffentlicht sind, und welche eine Fortsetzung der Versuche von *Krysinski* (aus demselben Institute) bilden, ergaben folgende Resultate:

„Die subkutan injizierte Lösung von Argentum glycyrrhizinicum wird beim Frosch, aber nicht etwa bei Warmblütern, als solche durch die Schleimhaut der Zunge und des Mundbodens in die Mundhöhle ausgeschieden; hier wird das Ausgeschiedene verschluckt, passiert den Magendarmkanal und tritt unresorbiert durch den Anus nach aussen.“

Bei genauer Betrachtung bei starker Vergrösserung der aus dem Bindegewebe unter der Zunge durch Einstechen gewonnenen Flüssigkeit unter dem Mikroskop fand er, dass dunkel gefärbte Leukocyten eine Menge feiner, schwarzer Körnchen, die sich durch chemische Untersuchung als silberhaltig erwiesen, in ihrem Leibe enthielten; daher nimmt er an, dass nach subkutaner Einspritzung von Argentum glycyrrhizinicum schon nach 12 Stunden eine echte Argyrie der weissen Blutkörperchen eintritt. Ebenso fand er die Leber von äusserst feinen, schwarzen Punkten durchsetzt, die in den Kapillaren ihren Sitz hatten. Dort fand er auch grössere, rundliche oder ovale Körper, bei denen er infolge der starken Pigmentierung allerdings nur selten Kerne sehen konnte, die er aber doch als Leukocyten anspricht, die mit dicht nebeneinander stehenden, schwarzen Silberkörnchen

— dass sie silberhaltig waren, ergab die chemische Untersuchung (Entfärbung in starken Lösungen von C N K oder in starker H N O_3) — beladen waren. — Natürlich trug er Sorge, nicht etwa das normale, oft reichlich vorhandene, aber die genannten Reaktionen nicht gebende Froschpigment mit Silber zu verwechseln. Dadurch beweist er aber, dass bei Fröschen nach einer subkutanen Injektion von Argentum glycyrrhizinicum sich in kurzer Zeit auch eine akute Argyrie der Leber entwickelt. Bei einem Versuche, den er bei einem Warmblüter, einem Hasen, anstellte, indem er ihm Argentum glycyrrhizinicum intravenös einspritzte, fand er ebenso wie beim Frosch akute Argyrie der Leber; ferner auch die Gefässknäuel in den Nieren, zum Teil mit einer schwarzen Masse angefüllt, die sich durch Behandlung mit Cyankalium entfärbte. Diese Argyrie der Gefässe hat er aber nur ein einziges Mal in so ausgesprochener Weise erzeugen können.

Dr. M. Gerschun, welcher die Untersuchungen Samojloffs fortsetzte, deutet seine Ergebnisse in *„Arbeiten des Pharmakologischen Institutes zu Dorpat.* Herausgegeben von Prof. Dr. R. Kobert Band X.“ folgendermassen. Er bewies durch Tierversuche, dass eine Resorption des glycyrrhizinsauren Silberdoppelsalzes vom intakten Magendarmkanal der Warmblüter aus stattfindet, und dass die dieser Resorption folgende Argyrie von der nach subkutaner und intravenöser Einverleibung nicht zu unterscheiden ist; obwohl Semojloff geneigt war, auf Grund seiner Froschversuche und eines Versuches am Hund die Resorbierbarkeit des Silberdoppelsalzes ganz in Abrede zu stellen. Eine allgemeine Argyrie (innerer und äusserer Organe) hervorzurufen, war ihm unmöglich, wohl aber partielle, akute Argyrie und zwar zunächst in der Leber. Hier wurde Silber in Form unlöslicher tiefschwarzer oder bräunlicher Pünktchen in dem Gefässgebiet der Pfortader und Lebervenen abgeschieden. Darauf traten in den Lymphgefässen der Leber, sowie im Lebergewebe selbst Leukocyten auf, die die einzelnen Körnchen in sich aufgenommen und dabei ein tief-

schwarzes Kolorit bekommen hatten. Von der Leber aus verbreiteten sich die silberhaltigen, dunkelgefärbten Leukocyten auch über andere Organe, sodass man sie später an den verschiedensten Körperstellen fand. Ausgeschieden wurde das glycyrrhizinsaure Doppelsalz nach intravenöser, subkutaner und innerlicher Applikation durch das Duodenum und den oberen Teil des Dünndarmes, das Argentum subsulfurosum durch den Proc. vermiformis, Blinddarm und oberen Teil des Dickdarmes. — Wenn man das Tier nach der Vergiftung längere Zeit leben liess (ca. 2½ Monate), so wurde das Silber mit dem Kot ausgeschieden. Gerschun ist es ebensowenig wie Krysinski und Samojloff gelungen, auch nur Spuren von Silber im Harn nachzuweisen. Aber nicht alles Silber wurde ausgeschieden, sondern ein Teil im Organismus abgelagert und zwar im interstitiellen Bindegewebe der Pankreas und im Leberbindegewebe der Capsula Glissonii. Ausserdem fand er Silber zuweilen im Knochenmark und in der Milz. Die Nieren waren bei Gerschuns Versuchen normal bis auf 3 Fälle (2 Tauben und Kaninchen), bei denen Silber in Form brauner Körnchen in einem schmalen Ringe um die Harnkanälchen abgelagert worden war.

Gerschun führt einen *Vergleich zwischen Argyrie und Siderose,* welchen *Professor Dr. R. Kobert* in einem Vortrage, den er in der Naturforschenden Gesellschaft zu Dorpat im März 1893 gehalten, an: „Zunächst können zwischen beiden Metallen gewisse Ähnlichkeiten gefunden werden:

1. Bei beiden Metallen findet selbst nach nur einmaliger geeigneter Einführung nicht mechanisch oder grob chemisch wirkender Doppelsalze ins Blut ein Haftenbleiben der Metalle im Körper statt, und die Entgiftung dauert bei beiden nicht nur Tage, sondern Wochen und länger.
2. Bei beiden Metallen halten bei plötzlicher Einfuhr ins Blut in erster Linie die Leberzellen das hier unlöslich werdende Metall zurück.

3. Bei beiden Metallen wandern Leukocyten in die Leber ein, beladen sich mit dem Metall und schaffen es aus dem secernierenden Parenchym nach den Leberlymphgefässen hin fort. Später erkennt man dann solche metallbeladene Leukocyten schon ohne Reagentien an ihrer Farbe, die beim Silber schwarz, beim Eisen gelblichbraun ist.
4. Bei beiden kann man durch einfache Reaktionen die Anwesenheit der vermuteten Metalle sicher darthun.
5. Bei beiden liegt das Metall in einer organischen Grundsubstanz.
6. Bei chronischer Argyrie und bei chronischer Siderose (wie sie z. B. in der Milz alter Pferde nach H. Nasse fast immer vorkommt) finden wir von den das Metall tragenden weissen Blutkörperchen nichts mehr vor, sondern das Metall liegt scheinbar formlos in Körnchen und Klumpen extracellulär und wird bis zum Tode des Individuums nie wieder ganz beseitigt.
7. Die bei akuter Vergiftung unter allen Umständen, bei chronischer aber wohl nur noch in sehr untergeordnetem Grade stattfindende Ausscheidung der Metalle findet unter Beteiligung von Leukocyten nach dem Verdauungstractus hin statt, während durch den Harn gar kein Metall oder nur in den ersten Minuten entleert wird.

Sind somit unzweifelhaft wichtige Beziehungen dieser beiden Metallintoxikationen zu einander vorhanden, so bestehen doch auch sehr wesentliche Unterschiede, von denen ich namentlich folgende andeuten möchte.

1. Die Argyrie befällt, falls sie chronisch ist, die verschiedensten bindegewebigen Organteile und mit Vorliebe die der Haut; die Siderose thut dies niemals.
2. Die Siderose kann durch Zersetzung eisenhaltiger normaler Körperbestandteile, also ohne Einfuhr des Eisens von aussen, z. B. unter der Einwirkung blutzersetzender Krankheiten und des Alters entstehen; die Argyrie kann natürlich nur bei Zufuhr des Silbers von aussen auftreten.

3. Die Ausscheidungsstellen beider Metalle sind wenigstens beim Frosch insofern verschieden, als das Eisen bei dieser Tierart vom ganzen Darmkanal ausgeschieden wird, das Silber nach Samojloff beim Frosch aber nur von einem circumscripten Teile desselben. Bei Warmblütern ist das Verhalten der Ausscheidung beider Metalle dem bei Fröschen ähnlich.
4. Die Nierenglomeruli werden bei der chronischen Argyrie des Menschen stets auffallend verändert, bei der Siderose der Menschen und der Tiere aber meist nicht oder nur vorübergehend

Dr. Wesslings Breslauer Inaugural-Dissertation: „Pharmakologische Beiträge zur Entzündung", welche er 1898 unter Leitung von Herrn Professor Dr. R. Kobert anfertigte, und die den Zweck hatten zu untersuchen, ob mit Schwermetallen beladene Phagocyten noch auswanderungsfähig sind, entnehme ich folgendes: Abgesehen von den Ergebnissen seiner Versuche mit Eisen stellte er auch Tierversuche mit „Argentum glycyrrhizinicum" an und sagt bei dem Überblick über seine Versuchsergebnisse, „dass 1. in dem Lumen von Blutgefässen, 2. in den Wandungen derselben, 3. ausserhalb der Gefässe, bald dicht daneben, bald weiter ab, 4. in der Milz, 5. manchmal auch in anderen Organen sich neben anderen Zellen einzelne oder mehrere metallbeladene Rundzellen fanden, welche gerade durch ihr gleichzeitiges Vorkommen an den sub 1 4 bezeichneten Stellen unbedingt als weisse Blutkörperchen charakterisiert sind. Die Versuche, welche er mit Argentum glyyrrhizinicum bei Fröschen anstellte, hatten folgende Resultate: Er fand Silber bei der mikroskopischen Untersuchung des empfindlichen Mesenteriums in Form von freien Körnchen und in Rundzellen eingeschlossen sowohl in dem Gefässinhalt, als auch in den Gefässwänden selbst und ausserhalb der Gefässe im Mesenterialgewebe. In der Leber fand er Silber in Leberkapillaren und zwar in Rundzellen eingeschlossen und auch in den „Leberzellen"! In den Nieren zeigten sich die Glomeruli als schwarzbraune, silberhaltige Gebilde und auch die

Interstitien der tubuli durch Silber gebräunt. Das Resultat, welches er durch die Behandung eines Meerschweinchens mit Argentum glycyrrhizinicum bei artifizieller Entzündung am Meerschweine erzielte, war folgendes: Diffuse Braunfärbung des Gefässinhaltes des entzündeten Mesenteriums. Über die ganze Milzpulpa ausgebreitet rundliche goldbraune, klumpige Gebilde. Follikel bis auf vereinzelte Körnchen dieser Farbe frei — Leberkapillaren braungelb injiziert. An verschiedenen Stellen in diesen braungelbe Klümpchen. Mit Cyankaliumlösung entfärbt sich der Schnitt. — In der Niere waren die Glomeruli und das interstitielle Gewebe braungelb. In den Tubulis contortis hier und da braungelbe Klümpchen. — In der Submukosa des Darms goldbraune Körnchen und mit solchen beladene Rundzellen. Im Epithel hier und da goldgelbe Körnchen. — Injektionsstelle: Gewebstrümmer schwarzbraun. Zwischen diesen braune Körnchen und mit solchen beladene Rundzellen.

Lewin in seinem Lehrbuche der Toxikologie (zweite Auflage pag. 101) sagt, dass durch die resorptive Wirkung des Silbers bei Kaltblütern Steigerung der Sensibilität, Krämpfe und Lähmung ohne Krämpfe, sowie Atmungsstörungen erzeugt würden; bei Tieren lässt sich nach Lewin Argyrie wohl in einzelnen Organen, aber nie in der Haut erzeugen.

In der „Klinisch-therapeutischen Wochenschrift No. 45 1900“ wird betreffs des Verhaltens des Collargols im Tierkörper von *Dr. E. Lange* angegeben, dass zahlreiche Versuche an Kaninchen, Hunden und Pferden ergeben haben dass selbst grössere Mengen des in den Blutkreislauf eingeführten Collargols gut vertragen wurden, und namentlich irgendwelche toxischen Erscheinungen nicht auftraten. Das Collargol wurde sowohl intravenös als auch subkutan einverleibt. In beiden Fällen wurde Silber am Orte der Einführung nicht niedergeschlagen, sondern vom Blute, beziehungsweise von der Lymphe aufgenommen und durch den Körper verteilt. Zwei Umstände begünstigten dies ganz besonders. Einmal ist das Blut ganz besonders

geeignet, um Collargol in Lösung zu halten, und dann verhindert der kolloidale Zustand ein zu rasches Ausscheiden durch die Gefässwand Das Silber fand man je nach den Verhältnissen in einer grösseren oder geringeren Anzahl von Organen vor. Dr. Emil Lange fand bei einem Versuche mit einem Kaninchen von 1636 g Gewicht, dem er 5 ccm einer 2% Collargollösung durch intravenöse Einführung in die Iugularis beibrachte, und das nach 3 Stunden starb, Silber im Blute, Herz, Lunge, Milz, Leber, Nieren, Dünndarm und Dickdarm. Bei einem Pferde, welches 28 Tage nach 3 venösen Injektionen, von welchen jede 0,5 g kolloidales Silber auf 50,0 g Aqua destillata enthielt, zur Sektion kam, war Silber selbst in den Nieren nicht mehr nachweisbar. Da die Anwesenheit von Silber in den Darmwandungen nicht ausdrücklich erwähnt wird, dürfte also bei diesem Tiere auch die Darmwandung bei chemischer Prüfung silberfrei gewesen sein.

Auch bei mikroskopischer Untersuchung zeigten sich auch die Gewebe frei von allen Veränderungen, welche auf bestehende Argyrie hätten schliessen lassen. Die Ausscheidung erfolgte anscheinend ausschliesslich im Darm, für den Urin wurde sie nicht nachgewiesen. Lange fasst das Gesamtergebnis seiner Untersuchungen dahin zusammen, dass im unmittelbaren Anschlusse an die Einführung von kolloidalem Silber wohl eine allgemeine Verteilung über den gesamten Organismus durch den Blutstrom stattfindet, dass diese aber eine vorübergehende ist, und dass selbst von den Hauptablagerungsstätten des Silbers dieses in verhältnismässig kurzer Zeit wieder zur Abscheidung gebracht wird.

Diese wichtigen Angaben hatten, als ich meine Arbeit begann, noch keine Nachprüfung gefunden, obwohl sie für die therapeutische Verwendung dieses, wie wir sehen werden, jetzt sehr in Aufnahme gekommenen Präparates von ausschlaggebender Bedeutung sind. Gerade deshalb schien mir eine Nachprüfung dringend erforderlich.

Als meine Versuche längst abgeschlossen waren, erschien eine *Arbeit von Beyer* (Münch. Med. Wochenschr. 1902

p. 331), worin dieser nachweist, dass im unmittelbaren Anschluss an die Einführung von kolloidalem Silber eine Verteilung durch den Blutstrom über den gesamten Organismus stattfindet, aber sehr bald wieder eine Ausscheidung eintritt. Auf Bakterien habe es eine mehr hemmende als abtötende Wirkung.

Ehe ich meine eigenen Untersuchungen mitteile, muss ich wenigstens kurz auf die therapeutische Verwendung der Präparate an der Hand der Ausführungen, namentlich von Credé, eingehen.

Bjalobrshewski, Farmaz. Journ. 1899, 21, 515, fand im Mittel folgende Bestandteile des kolloidalen Silbers:

Silber	83,00%,
Eisen	0,29%,
Wasser beim Trocknen im Vacuum	0,68%,
„ „ „ bei 110°	1,7 %,

Argentum kolloidale löst sich nach einer Angabe (ohne Autor) der *Apothekerzeitung 1900 Mo. 102 p. 888* in destilliertem Wasser 4—5%ig. Die Lösung hält sich allerdings nur an dunklen Orten und wird zweckmässig mit 1% einer Mischung von gleichen Teilen Hühnereiweiss und Glycerin versetzt. (Credé'sche Salbe enthält: Argentum kolloidale 15,0 + Aq. dest 5,0 + Cera alba 10,0 + Adeps benzoatus 70,0). In Alkohol löst sich das kolloidale Silber 2 : 1000.

Aus einem Referate über *„Silber als äusseres und inneres Antiseptikum in der Gynäkologie von Dr. Credé in Dresden* (Die medicinische Woche 1901)“ welches „Die Heilkunde August 1901“ bringt, entnehme ich folgendes:

„C. verwirft das nur sterile Nahtmaterial und verlangt ein steriles, welches zugleich antiseptisch ist und hinzukommende Keime selbstthätig abtöten kann. Da nur ein reizloses, ungiftiges Antiseptikum in Frage kommen kann, so benutzte er Seide und Catgut, welche mit metallischem Silber durchsetzt sind. Die Wundfläche und das abgesonderte Secret schützt er, indem er ganz wenig Itrol hauchartig aufstäubt. Ein Antiseptikum kann nur dann eine

Dauerwirkung haben, wenn es virulenten Keimen gegenüber energisch genug und vor allem, wenn es schwer löslich ist. Gerade diese beiden Eigenschaften besitzt unter sämtlichen neuerdings empfohlenen Silberpräparaten nur das Itrol, indem es erstens etwa 63% Silber enthält (Protargol 8%, Ichthargan 25%) und zweitens nur 1 : 4000 löslich ist". „Vor dem Bedecken jeder, auch der aseptischen Wunden mit dem Verband ist dieselbe mit einer geringen Menge Itrol prophylaktisch zu bestäuben." „Infizierte Wunden werden ebenso behandelt, nur stärker mit Itrol bestäubt und in den ersten Tagen eventuell feucht verbunden." „Während die Silberwundbehandlung technisch ausgeprobt sein will, bevor man dauernd gute Erfolge erzielt, ist die Behandlung septischer Infektionen mit löslichem Silber (Collargol, Unguentum Credé) für jeden Arzt eine sehr einfache." „Bei schweren, akuten Erkrankungen wird die Überraschung gross sein, dass oft schon nach wenig Einreibungen oder Injektionen dauernde Heilung erzielt wird. Andererseits sind bei chronischen Infektionen, die kaum Fieber bedingen, langdauernde Behandlungen nötig. Die Wirkung des durch die Haut oder durch die Venen in den Körper gebrachten löslichen Silbers ist etwa zwei bis drei Tage lang nachweisbar, aber schon nach einem Tage bedeutend abgeschwächt. In der Regel setzen die ersten subjektiven Erscheinungen der Besserung innerhalb 3 bis 6 Stunden nach der Darreichung ein. Gleichzeitig oder bald darauf sinkt die Temperatur und die Pulszahl, und der örtliche Prozess, wenn es sich um einen solchen handelt, lässt die Zeichen des Rückganges erkennen. Je nach der Schwere der Erkrankung ist die Besserung mehr oder weniger gross und hält kürzere oder längere Zeit an, um nach Ausscheidung des Silbers und unter Entstehung neuer Toxine sich wieder zu verschlimmern. Die Darreichung muss fortgesetzt werden, bis tagelang der Zustand normal ist, und sobald Rückfälle eintreten." „Die Inunktion ist so lange fortzusetzen, bis die Haut gerötet und warm ist, und ist dann der betreffende Teil mit einem wasserdichten Tuche oder mit

Wolle so einzuwickeln, dass die Hyperämie und Wärme noch einige Zeit erhalten bleibt.“ „Die Hauptsache bleibt immer die frühzeitige Anwendung des Silbers in genügender Dosis, die energische Einreibung desselben und ihre genügend häufige Wiederholung.“ „Die Salbe ist kühl gestellt und aufbewahrt, monatelang haltbar, aber schon durch ganz geringe Einflüsse wird sie unter Umwandlung des löslichen in unlösliches Silber unwirksam.“ „Die intravenöse Injektion, von welcher C. die überraschendsten Erfolge gesehen hat, kann bei schwerer allgemeiner Sepsis, bei Pyämie, bei schwersten Phlegmone, bei Gangraene fondroyante, bei hoffnungslosem Gelenkrheumatismus und bei anderen Erkrankungen auf einfachere und auf etwas umständlichere Weise ausgeführt werden.“ „Er macht darauf aufmerksam, dass es wünschenswert ist, bei erwachsenen Menschen pro dosi nicht weniger als 0,05 Collargol zu geben, und es aus verschiedenen Gründen nicht zweckmässig ist, die Lösung konzentrierter als 1 : 100 zu machen.“ „Nicht selten tritt 2—4 Stunden nach der Einspritzung ein Frösteln oder ein Frost mit Fieber ein, welcher bald vergeht und nicht die geringste unangenehme Nachwirkung hinterlässt. Die günstige Einwirkung zeigt sich viel schneller und intensiver als bei der Einreibung, doch muss die Einspritzung natürlich je nach dem Falle auch ein- oder mehrmals nach einem oder nach mehreren Tagen wiederholt werden. Wenn die perkutane und intravenöse Anwendung des Collargol bei innerlicher Sepsis die wichtigste Anwendungsart in dieser Form darstellt und bei diesen bisher unnahbaren und oft unheilbaren Erkrankungen nach C's fester Überzeugung ein wirksames Spezifikum darstellt, so möchte er doch nicht unerwähnt lassen, dass die Silberschmierkur ihm und anderen auch bei hereditärer und tertiärer Lues sehr gute Dienste geleistet hat, ebenso bei chronischen Ekzemen und als Salbenverband bei Abscessen und Wunden, während die konzentrierten Lösungen parenchymatös auch stets dasselbe leisteten. In Stäbchenform (Klien'sche Stäbchen) leistete das lösliche Silber bei infektiösen Blasenkatarrhen (ein- bis

dreitägig ½ bis 1 Stäbchen ungefähr, ohne Ausspülung dabei) bei Endometritis, bei tiefen Abscessen und Fisteln oft sehr gute Dienste."

Ferner sei die Ansicht erwähnt, welche *Herr Dr. P. Viett in Horneburg* von dem Argentum colloidale, welches er seit 1898 anwandte, mitteilt (Ist Argentum colloidale ein Spezifikum gegen Sepsis? Allg. medizin. Central-Zeitung).

Viett zieht aus seinen Erfahrungen folgenden Schluss: „Das Argentum colloidale hat für die Behandlung der septischen Infektionen dieselbe Bedeutung wie das Diphtherieserum für die Behandlung der Diphtherie". Ferner sagt Viett:

1. Silber ist ein Antiseptikum,
2. Silber kann in der Form des Argentum colloidale zugeführt werden,
3. Silber ist in dieser Form völlig ungiftig.

Über die Form der Anwendung giebt Viett unter anderem folgendes an:

„Verordnet wurde meistens Unguentum Credé (15 % Salbe von Arg. colloid). Anfangs habe ich gemäss den Vorschriften nur einmal täglich 3,0 Ungt. Credé einreiben lassen. Als ich aber sah, dass keinerlei Nebenerscheinungen, vor allem keine Argyrie eintrat, bin ich auch bei nicht allzu schweren Krankheitserscheinungen auf 6,0 pro die und und bei schweren auf 9,0 pro die und mehr gestiegen. Nebenher habe ich dann noch öfter verordnet:

Rp.	Arg. colloid.	2,0
	Alquminis	20,0
	Aqua dest.	180,0
	M. D. S. 2stündl.	1 Essl.

Subkutane Injektionen habe ich nur einmal bei einem bei der Übernahme schon direkt aussichtslosen Falle angewendet. Zu einer intravenösen Injektion habe ich bisher keine Veranlassung gehabt". Auf Grund der von ihm mit Arg. colloid. behandelten Fälle (Phlegmone, Lymphangitis, Lymphadenitis) kommt Viett zu folgender Ansicht:

„Ziehen bei einer Infektion die Eiterkokken resp. deren Toxine die Lymphbahnen und Lymphdrüsen in Mitleidenschaft, so ist Arg. colloid. bei rechtzeitiger und genügender Anwendung imstande, nicht nur diese durch die Kokken bedingten Schädigungen aufzuheben, sondern auch die Kokken am Infektionsherd selbst zu töten.

Ist aber der Infektionsprozess schon zu weit vorgeschritten, so hindert Arg. colloid. die Eiterbildung nicht, lokalisiert aber den Prozess völlig und beschleunigt in hohem Masse die Abstossung des nekrotischen Gewebes.

Inbezug auf die Diphtheriebehandlung sagt Vietl folgendes:

„Diphtherie-Serum gegen die Diphteriebazillen und Arg. colloid. gegen die Streptokokken! Erst die kombinierte Anwendung dieser beiden Spezifika giebt die Beruhigung, in therapeutischer Hinsicht seine Pflicht gethan zu haben."

Sobotta (Centralblatt für Innere Medicin (15. Juni 1901 No. 24) will bei Meningitis, vorzüglich bei Kindern, durch zweitägliches Einreiben von 2—3 g Unguent. argent. colloid. in kurzer Zeit völlige Heilung erzielt haben; die gleichzeitig bestehende Epilepsie soll auch durch Unguent. argent. colloid. günstig beeinflusst worden sein.

Selbst bei schwerer Lungentuberkulose wird Argentum colloidale-Collargol empfohlen und zwar intravenös (*Credé, Lösliches Silber als inneres Antiseptikum. Th. kl. W. 1901 No. 37).*

Dagegen sah *Wilh. Strohmayer (M. m. W. 1900 No. 31)* von der Anwendung der Silberschmierkur bei Phlegmonen, Pyaemie, Sepsis keine Erfolge.

Henry Brown teilt in einem Aufsatze: *Lokale Wirksamkeit des Unguentum Credé bei entzündlichen Prozessen* (The Journal of Nervous and Mental disease Juni 1900) aber mit, dass er bei schmerzhaften Phlegmonen und Nebenhodenentzündung mit Unguentum Credé gute Erfolge erzielt habe.

Intravenöse Injektionen von Collargol gegen Milzbrand empfahl *Fischer in Dresden* (Münch. med. Wochenschr. 1901 p. 1879).

Eine wunderbare Heilung durch Credésche Salbe findet sich beschrieben in Therapie der Gegenwart 1902 p. 144.

Seit meine Arbeit abgeschlossen ist, was allerdings schon eine längere Reihe von Monaten der Fall ist, sind schon wieder neue Veröffentlichungen erfolgt, auf die ich leider nicht mehr in der Lage bin einzugehen. Soviel scheint mir jedenfalls festzustehen, dass die Anwendung der Silberpräparate nicht in Abnahme, sondern in Zunahme ist. Aus diesem Grunde dürfte jeder auch noch so kleine Beitrag zur Klärung der Wirkung derselben willkommen sein, und darum wage ich es, mit meinen Versuchen an die Öffentlichkeit zu treten. Ich lasse zunächst die Versuche über Collargol folgen, da dieses Präparat das bei weitem wichtigste für die praktische Anwendung zu sein scheint und bis zum gewissen Grade in Form der Silberschmierkur der Quecksilberschmierkur vergleichbar ist.

II.

Protokolle über die Versuche.

I. Versuche mit Collargol.

Nach M. Bjalobrsherk (1899) enthält das kolloidale Silber 82,5—83,8% Silber.

a) Versuche an Fröschen:

I. Versuch: Ein Frosch (Esculenta), 48 gr schwer, erhält subkutan folgende Mengen einer 1% Collargollösung:

Am 3. XII.	½	ccm	einer	1%	Lösung	=	4,1	mg	Ag
- 6. -	1	-	-	-	-	=	8,3	-	-
- 7. XII.	1½	-	-	-	-	=	12,4	-	-
- 8. -	-	-	-	-	-	=	12,4	-	-
- 10. -	-	-	-	-	-	=	12,4	-	-
							49,6	-	-

Am 10. XII. wird der Frosch, der sich noch ganz wohl befindet, obwohl er im Ganzen fast 50 mg Ag erhalten hat, geschlachtet.

Die Sektion ergiebt:

Die Darmschleimhaut ist in der ganzen Länge des Darms dunkel verfärbt. Von ihr abgeschabte Teile lassen unter dem Mikroskop im Gewebe zahlreiche dunkle Gebilde von der Grösse, aber nicht von der Farbe der Leukocyten, sondern von graubrauner bis tiefschwarzer Farbe erkennen. Diese Dunkelfärbung erklärt sich durch Einlagerung von Silber oder Silberoxyd oder einem dunklen Silbernitrat. Die Leber wurde nicht mikroskopiert. Die Veraschung des Darms, von dem die Schleimhaut abgeschabt war, ergab aber kein Silber.

Ergebniss.

1. Das kolloidale Silber ist ziemlich ungiftig.
2. Es wird aus dem Froschkörper zum Teil durch die Darmschleimhaut entfernt, aber nicht „abgesondert", sondern in der Weise der Fremdkörper durch Leukocyten hinaustransportiert.

II. Versuch: Ein Frosch, 51 gr schwer, erhält von einer 1% Collargollösung folgende Mengen:

Am 3. XII.	½	ccm	einer	1%	Lösung	=	4,1	mg	Ag
- 6. XII.	1	-	-	-	-	=	8,3	-	-
- 7. XII.	1½	-	-	-	-	=	12,4	-	-
- 8. XII.	1½	-	-	-	-	=	12,4	-	-
- 10. XII.	1½	-	-	-	-	=	12,4	-	-

Bis hierhin ist der Frosch noch ganz munter.

Am 12. XII. 2 ccm einer 1% Lösung = 16,4 mg Ag

Am 14. XII. starb der Frosch, nachdem er im Ganzen 66 mg Silber erhalten hatte. *Makroskopisch* war nichts von Veränderungen nachzuweisen.

Mikroskopische Untersuchung:

In der *Leber* zeigen sich unter dem Mikroskop viele dunkle Stellen. Um festzustellen, ob wir es hier nur mit dem gewöhnlichen Froschpigment zu thun haben oder nicht, behandelte ich einige Leberschnitte in geeigneter Weise mit starker Lösung von Cyankalium, einen anderen Teil ebenso vorbereiteter Schnitte nur mit Wasser statt mit CNK. Die mit CNK behandelten Schnitte zeigten unter dem Mikroskop, dass durch die Behandlung die Zahl der dunklen Stellen sich bedeutend verringert hat.

Der *Darm* war diesmal normaler als beim vorigen Versuche.

Ergebnis:

1. 66 mg Ag wirkten tötlich, während 50 mg Ag noch gut vertragen wurden.
2. In der Darmschleimhaut waren keine auffälligen Befunde.
3. In der Leber zeigte sich neben dem für Winterfrösche normalen tiefschwarzen Froschmelanin, welches in CNK unlöslich ist, noch ein zweites dunkles, körniges Pigment, welches in CNK verblasste und also wohl Ag. enthalten muss. Beim vorigen Versuche war die Probe mit CNK nicht nötig, da in der Darmschleimhaut des Frosches schwarze Wanderzellen nur selten und stets in geringer Zahl vorkommen.

III. Versuch: Ein Frosch (Esculenta), 55 g schwer, erhielt subkutan folgende Mengen einer 1% Collargollösung:

Am 21. 1. 01. 2½ ccm einer 1% Lösung 20.1 mg Ag
- 22. 1. 01. 2½ - - - - = 20,1 - -

Am 23. 1. wird der künstlich entleerte Urin, der klar ist, mit Schwefelammon behandelt. Es trat keine Schwarzfärbung ein, er war also frei von Silber.

Am 23. 1. 01. 2½ ccm einer 1% Lösung = 20,1 mg Ag
- 26. 1. 01. 2½ - - - - = 20,1 - -
- 27. 1. 01. 2½ - - - - = 20,1 - -

Am 28. 1. 01 2½ ccm einer 1 % Lösung = 20,1 mg Ag.
- 30. 1. 01 4 - - - - = 33,2 - -
- 1. 2. 01 4 - - - - = 33,2 - -
- 2. 2. 01 4 - - - - = 33,2 - -

Bis hierher war das Tier normal.

Am 3. 2. 01 4 ccm einer 1 % Lösung = 33,2 mg Ag.

Am 4. 2. starb der Frosch, also erst, nachdem er im Ganzen 213 mg Ag. erhalten hatte.

Sektion:

Makroskopisch zeigten sich die Organe normal, nur in den Muskeln der Ober- und Unterschenkel sah man punktförmige Blutaustritte, die aber auch bei normalen Winterfröschen vorkommen.

Mikroskopische Untersuchung:

In den *Lungensäcken* fanden sich pneumonische Exsudate.

In der *Leber* zeigten sich neben reichlichem normalen Pigment auch feinkörnige, braune Massen, die Silber waren, was die Cyankaliumreaktion entschied.

In den Skelett-Muskeln sah man hier und da Blutaustritte in sonst tadellos erhaltenem Gewebe.

Milz: Neben wenig Froschpigment sieht man enorm grosse Mengen einer graubraunen Masse, welche etwa die Grösse eines kleinen, weissen Blutkörperchens haben, die aber nicht nur rund, sondern auch eckig sind und regellos in dem Gewebe liegen und offenbar Silber sind.

Der *Dünndarm* zeigt an der Spitze der Zotten grüngelbe Massen, die wohl als Blutungen unter das Epithel aufzufassen sind, allerdings ist nirgends ein rotes Blutkörperchen seiner Gestalt nach zu erkennen. Bei einigen Zotten reicht der Erguss bis in die Basis der Zotten.

Ergebnis;

1. 180 mg Ag. wurden vertragen.
2. In der Leber und Milz neben Froschmelanin Silberpigment.

Die übrigen Befunde sind wohl auf Parasiten oder Krankheiten zu beziehen.

IV. Versuch: Ein Frosch (Esculenta), 60 g schwer, erhält subkutan folgende Mengen einer 1 % Collargollösung:

Am 21. I. 01 2½ ccm einer 1 % Lösung = 20,1 mg Ag.
- 22. I. 01 2½ - - - - = 20,1 - -
- 23. I. 01 2½ - - - - = 20,1 - -
- 24, I. 01 2½ - - - - = 20,1 - -
- 26. I. 01 2½ - - - - = 20,1 - -
- 27. I. 01 4 - - - - 33,2 - -
- 28. I. 01 4 - - - - = 33,2 - -
- 30. I. 01 4 - - - - = 33,2 - -
- 1. II. 01 4 - - - - = 33,2 - -
- 2. II. 01 4 - - - - = 33,2 - -
- 3. II. 01 4 - - - - = 33,2 - -
- 5. II. 01 4 - - - - = 33,2 - -
- 7. II. 01 4 - - - - = 33,2 - -

Bis hierher war das Tier scheinbar ganz normal.

Am 9. II. 01 4 ccm einer 1 % Lösung = 33,2 mg Ag.

Am 10. II. 01 abends starb das Tier, also erst, nachdem es 399 mg Ag. bekommen hatte.

Sektion:

Die *Mundhöhle* war dunkel verfärbt. Die Verfärbung erwies sich bei mikroskopischer Untersuchung als Silber. Aus dem Lymphsack entleert sich viel silberfreies Blut.

Magen und *Darm* sind nicht verfärbt.

Die *Muskulatur der Oberschenkel* weist schwarze Punkte auf, die sich mikroskopisch als normales Pigment erweisen.

Mikroskopische Untersuchung.

Die *Nieren* zeigen in vier Schnitten den Kapselraum und die Glomeruli völlig frei. Die gewundenen Harnkanälchen zeigen meist da, wo sie im Querschnitt zu sehen sind, ein völlig freies Lumen, und einige Kanälchen sind angefüllt mit einer homogenen Masse, die offenbar als Cylinder zu deuten sind. In einzelnen Glomerulis sind einige Gefässschlingen stark ausgedehnt, und macht ihr Inhalt einen homogenen Eindruck, als ob die darin befindliche Masse geronnen sei.

Das *Duodenum* ist normal, die Schleimhaut ist gut konserviert.

Die *Milz* zeigt reichlich schwarzes Pigment, doch weiss man nicht, ob es Silber oder normales Pigment ist.

Die Leber: Alle Leberzellen sind wohl erhalten und samt ihren Kernen gut färbbar. Jeder Schnitt ist reich an schwarzem Pigment, das zum Teil grosse Klumpen, zum Teil feine Körnchen bildet, sich aber in der Farbe nicht unterscheidet. Das feinkörnige Pigment liegt durchweg zwischen den Zellen.

Herzmuskel erweist sich völlig normal.

Dünndarm ist ganz normal.

Verascht wurden gesondert 1. Muskeln, 2. Haut, 3. Knochen, 4. Ovarien und Eileiter. Die Asche jeder einzelnen Portion wird mit Salpetersäure gelöst, und diese klare Lösung mit Schwefelammon behandelt, wodurch ein schwarzer Niederschlag entsteht, der natürlich ausser Silber auch Eisen enthalten muss. Er wird mit Cl. H. behandelt, wobei das Eisen sich lösen müsste. Dabei blieb jedoch der durch Schwefelammon erzielte schwarze Niederschlag schwarz bei der Haut und den Knochen. Es kann sich hier also nicht nur um Eisen gehandelt haben, sondern auch um Silber. Zur Bestätigung wurde ein Teil des in Salpetersäure gelösten Silberniederschlages mit Cl. H. versetzt, wobei sich eine Trübung einstellte, die nur Chlorsilber sein konnte.

Ergebnis:

1. 366 mg Ag. pro 60 g Körpergewicht wurden vertragen.
2. Im Darm waren keine Veränderungen.
3. Chemisch war das Silber in Haut und Knochen nachweisbar. Offenbar hatte sich das Metall nicht in der kompakten Knochensubstanz, sondern im Knochenmarke befunden.

V. und VI. Versuch. Zwei Frösche (Esculenta) von mittlerer Grösse, c. 40 gr erhielten beide subkutan folgende Mengen einer 1 % Collargollösung:

Am	7. V. 01	1½	ccm	einer	1%	Lösung	=	12,4	mg Ag.
-	8. V. 01	2	-	-	-	-	=	16,6	- -
-	9. V. 01	2½	-	-	-	-	=	20,1	- -
-	10. V. 01	3	-	-	-	-	=	24,9	- -

Am 11. V. 01 starben beide Frösche, nachdem jeder von ihnen im Ganzen 74,0 mg Silber erhalten hatte. Der Teller, auf welchem die Tiere gewesen waren, war durch braune bis schwarze Massen meist stark verunreinigt. Dieselben schienen aus dem Munde gekommen zu sein, denn in dem Munde fanden sich bei beiden ebensolche Massen und ebenso bei dem einen in dem weit in den Mund vorgestülpten Oerophagus, was bei dem zweiten nicht der Fall war.

Sektion ergab bei beiden gleiche makroskopische Befunde.

Im *Darmkanal* sah man schon von aussen vom Magen an bis hinunter in die Kloake dunkel gefärbten Inhalt. *Leber* und *Nieren* sahen grau-schwarz aus. Der Mundboden war bei beiden dunkel verfärbt; ein Stück von ihm wurde sofort unter das Mikroskop gebracht und zeigte ausser dem normalen Froschpigment zahlreiche, kleinkörnige dunkle Massen, die sich auch zum Teil in den Gefässen befanden und die ich für Silber ansprechen möchte. Leider wurde die mikrochemische Untersuchung dieser Massen nicht gemacht.

Von dem einen Tier wurden gesondert *verascht* die *Leber* und *Magen und Darm*. Die veraschte Leber wurde in verdünnter Salpetersäure aufgelöst und dann mit Salzsäure behandelt. Dabei trat ein weisser Niederschlag ein, der durch Schwefelwasserstoff schwarz wurde. Somit war der Erweis erbracht, dass die Leber silberhaltig war.

Der Magen und Darm wurde, nachdem sein Inhalt gründlich mit Wasser abgespült war, verascht. Die Veraschung des Darminhaltes wurde nicht vorgenommen, da sein Silbergehalt unzweifelhaft erschien. Die mit Salpetersäure behandelte Asche ergab bei Zusatz von Salzsäure einen weissen Niederschlag; von diesem wurde die Hälfte

mit Ammoniak behandelt, die andere mit Schwefelammonium. Der mit Ammoniak behandelte, weisse Niederschlag löste sich auf, und der mit Schwefelammonium behandelte wurde schwarz, also war Silber auch in der Asche des Magens und Darms vorhanden.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren. In den Nieren fanden sich schon bei schwacher Vergrösserung die Gefässschlingen in den Glomerulis völlig schwarz aussehend, und zwar schienen sie nicht nur schwarze Wanderzellen zu haben, sondern geradezu von einer schwarzen Masse erfüllt. Alle übrigen Teile der Niere waren im Vergleich mit diesen intensiv schwarzen, rundlichen Gebilden ganz hell gefärbt. Bei genauer Untersuchung mit starker Vergrösserung zeigten sich die gewundenen Kanälchen in ihrem epithelialen Teile ganz farblos und also silberfrei; die Membrana propria derselben jedoch erschien als ganz feine schwarzbraune Linie, war also offenbar silberhaltig. 24 stündiges Einlegen der Schnitte in Cyankaliumlösung entfärbte dieselben völlig, d. h. es brachte die schwarzbraunen Linien um die gewundenen Kanälchen völlig zum Verschwinden und machte die tiefschwarzen Glomeruli hellgelb. Jetzt erst konnte man die Struktur der Glomeruli deutlich erkennen und wahrnehmen, dass das Silber thatsächlich die Schlingen derselben bis zum Undurchsichtigwerden schwarz gefärbt hatte. Die Struktur der Schlingenwandung nach dem Entfärben schien nicht alteriert zu sein.

Leber. In der Leber fanden sich zwischen den Zellen (niemals in den Zellen selbst) zum Teil feinkörnige, zum Teil grobkörnigere, dunkle, meist sogar tiefschwarz gefärbte Massen, die auf den ersten Blick durch die Dunkelheit der Färbung an Froschpigment erinnerten. Nach 24 stündigem Einlegen in CNK hatte sich das Aussehen solcher Leberschnitte aber schon makroskopisch sehr verändert; es war eben nicht mehr tiefschwarz punktiert, sondern farblos. Unter dem Mikroskop sah man jetzt, dass fast alle schwarzen Körnchen entfärbt waren. Nur einige grosse kuglige Gebilde waren schwarz geblieben und erwiesen sich dadurch

als normales Froschmelanin. - Die grossen Gefässe der Leber erwiesen sich in den nicht entfärbten Präparaten sehr reich an tiefschwarz gefärbten Wanderzellen.

Darm. Auf dem Querschnitte sieht man in der Submucosa und in den Zotten zahlreiche, tiefschwarz gefärbte, silberhaltige Leukocyten, welche durch C N K völlig entfärbt werden.

Ergebnis:

1. Auch in diesem Versuch wieder bedurfte es relativ grosser Mengen von Silber (74,0 mg Ag), um die Tiere zu töten.
2. Es fand eine Ausscheidung von braunen bis schwarzen Massen durch irgend eine hochgelegene Stelle des Magendarmkanals statt, und so kommt eine teilweise Entgiftung zustande, da diese Massen per os et per anum entleert werden.
3. In der Niere kommt es zu einer echten Argyrie der Glomerulusschlingen und der Membrana propria der gewundenen Kanäle.
4. In der Leber bleibt das Leberparenchym gerade wie auch das Parenchym der Nierenkanälchen silberfrei, wohl aber findet sich reichliche Ansammlung schwarzer Silbermassen zwischen den Leberzellen, d. h. in den Gallengangskapillaren und den Lymphräumen.
5. Im Darm sind die epithelialen Gebilde wie die der Niere und der Leber silberfrei, wohl aber findet sich Silber in den Lymphräumen der Submucosa und den Zotten, gebunden an Wanderzellen.
6. Die Theorie von *Samojloff* und *Gerschun*, dass leukocytenartige Zellen den Transport von Silber bei akuter Silbervergiftung mitübernehmen, besteht auch für die Vergiftung mit kolloidalem Silber zu Recht. Solche Melanocyten fanden sich bei beiden Fröschen reichlich in den grossen Gefässen der Leber und in den Lymphräumen des Darms. Sie scheinen auch an der Ausscheidung ganz oben im Darm mitbeteiilgt zu sein.

VII. Versuch. Ein kleiner Frosch (Esculenta) wurde am 18. V. in folgender Weise operiert: Es wurde nach Angaben von Samojloff ihm in der linken Arillarlinie der Bauch ein wenig geöffnet und eine Ligatur um das untere Ende des hervorgezogenen Magens gelegt, welche den Magen in eine grössere obere und kleinere untere Abteilung trennt. Nachdem die Wunde sorgfältig geschlossen war, wurden dem Tier sofort 2 ccm einer 1% Collargollösung = 16,6 mg Silber subkutan injiziert. Da das Tier anscheinend gesund blieb, erhielt es am 21. V. = 1 ccm und am 22. V. = 1½ ccm der 1% Lösung.

Am 23. V. befand sich das Tier sehr matt; es wurde daher getötet, nachdem es im Ganzen 37,2 mg Ag. erhalten hatte. Vorher wurde ihm jedoch der Mund geöffnet, aus dem sich eine aus dem Oesophagus hervorquellende braune, unreine Masse entleerte. Eine ebensolche Masse befand sich im Magen oberhalb der Ligatur, wogegen der untere Teil des Magens und der ganze Darm völlig leer und normal waren. Auch die Wandungen des oberen Magenabschnittes waren ohne Veränderungen und nicht geschwärzt. Ein Teil der schwarzen Massen lieferte nach dem Veraschen einen Silberspiegel. Ein anderer Teil wurde mikroskopiert und zeigte neben zahlreichen roten Blutkörperchen auch viele normale weisse, sowie eine Anzahl weisser Blutkörperchen, deren Kern intensiv schwarz gefärbt war und einige, die total schwarz waren infolge eingelagerten Silbers. Endlich fanden sich auch viele frei in der Flüssigkeit schwimmende Silberkörnchen, die nicht an Zellen gebunden waren. Viele rote Blutkörperchen zeigten Degenerationserscheinungen. Die Triacidfärbung zeigte, dass im Protoplasma des Zellleibes Vakuolen vorhanden waren und im Kern das Chromatin z. T. degeneriert, z. T. zusammengeklumpt war. Vielleicht findet sogar Silberablagerung in den Kernen einzelner roten Blutkörperchen statt.

Mikroskopischer Befund:

Die *Nieren* zeigen auf dem Querschnitt schon bei schwacher Vergrösserung, dass so gut wie alle Glomeruli

intensiv schwarze Gefässschlingen enthalten, gerade so wie bei der echten Agyrie des Menschen. Bei stärkerer Vergrösserung sieht man, dass die Membrana propria der Glomeruli mit schwarzen und braunen, äusserst feinen Körnchen imprägniert ist, welche allerdings an vielen Stellen zu grossen, schwarzen Klumpen konfluieren. CNK löst diese Gebilde und lässt die nun deutlich sichtbar werdenden Schlingen des Glomerulus mit hellgelber Farbe hervortreten. Von silberbeladenen Leukocyten ist in dieser Niere absolut nichts zu finden. Die Membrana propria aller Teile der gewundenen Kanälchen ist ungefärbt. Auch die Epithelien der gewundenen Kanäle und das Lumen derselben sind völlig silberfrei. Das Silber ist also lediglich auf die Gefässknäuel der Glomeruli beschränkt. Selbst in den Glomeruluskapseln findet sich nichts davon. Wohl aber bieten die gewundenen Kanälchen an einzelnen Stellen andere Abnormitäten, nämlich Cylinderbildung. Diese Cylinder sind durch Anilinfarbstoffe schwach färbbar. Die meisten sind homogen und nur einzelne körnig. Die Gesamtmenge der erkrankten Kanälchen ist aber eine geringe.

Die *Milz* erscheint auf mikroskopischen Schnitten fast schwarz. Bei stärkerer Vergrösserung erkennt man, dass sowohl in zahlreichen Lymphzellen, als auch daneben in feinen Körnchen eine ungeheure Menge von kohlschwarzen Silberkörnchen vorhanden sind. In den Malpighischen Körperchen jedoch ist die Menge des Silbers fast null, sodass diese Körperchen wie weisse Inseln in der schwarzen Fläche erscheinen. Die Wandungen der Blutgefässe sind ebenfalls frei.

In den grossen Gefässen der *Leber* sieht man neben normalen roten Blutkörperchen nur sehr vereinzelte normale weisse, dagegen eine beträchtliche Anzahl schwarzer, silberbeladener „weisser Blutkörperchen". Im Leberparenchym sah man die Kapillarräume zwischen den Leberzellen vollgepropft von intensiv schwarzen silberbeladenen Leukocyten, neben denen jedoch auch Silber in feinkörniger Form wahrnehmbar war. Normales Froschpigment war auch vorhanden, aber unbedeutend. Leberzellen waren alle silberfrei.

Ergebnis:

Das Ergebnis dieses Versuches ist im Ganzen ähnlich demjenigen von Frosch VI. Bei beiden fand sich das Silber in den Glomerulusschlingen der *Niere*. Im Gegensatz zu Versuch VI war die Membrana propria der gewundenen Harnkanälchen bei diesem Versuche völlig silberfrei.

In Bezug auf die *Leber* war der Befund auch hier der gleiche, wie bei Frosch VI, denn das Silber wurde nicht in den Leberzellen, sondern zwischen ihnen und in den Leukocyten der Blutgefässe gefunden.

Milz ergab in diesem Falle viel Silber. Alles in allem lässt sich sagen, dass wir bei den Collargolfröschen VI und VII Befunde der akuten und chronischen Argyrie nebeneinander haben. Die akute Argyrie im Sinne von Samojloff und Gerschun charakterisiert durch Melanocyten, die chronische durch Schwärzung der Glomeruli.

VIII. Versuch. Am 1. VI. wurde ein grosser Frosch ♂ (Esculenta) auf dieselbe Weise, die ich bei Versuch VII anwendete, behandelt. Er erhielt 1 ccm einer 1% Collargollösung subkutan. Er starb aber schon am Nachmittage desselben Tages. Schuld daran war nicht das Collargol, sondern eine zu tiefe Narkose, aus welcher er nicht wieder völlig erwachte.

Bei der Sektion zeigte die mikroskopische Besichtigung nichts Abnormes; der Schleim, den man im Mund und im Magen, oberhalb der Unterbindungsstelle fand, war hell.

IX. Versuch. Einem Frosch ♀ (Esculenta) wurde der Magen gerade in der Mitte abgeschnürt und dann wurden ihm folgende Mengen einer 1% Collargollösung subkutan injiziert.

Am 5. VI. 1 ccm einer 1% Lösung = 8,3 mg Ag.
- 6. VI. 1 - - - - = 8,3 - -
- 8. VI. 1 - - - - = 8,3 - -
- 11. VI. 1 - - - - = 8,3 - -

Am 11. VI. nachmittags wurde das Tier, weil es sich ziemlich schlecht befand, geschlachtet. Im Munde, wie in dem Teil des Magens oberhalb der Ligatur befand sich

eine braune schleimige Masse; die Zunge wie der Mundboden zeigten makroskopisch keine Veränderungen. Sonst erwiesen sich die übrigen Organe bei makroskopischer Betrachtung normal. Ein Tropfen Blut aus dem Herzen zeigte unter dem Mikroskop deutlich schwarzbraune körnige ausserhalb der Zellen, wie auch zum Teil dunkle kompakte, zum Teil körnige Massen in Blutkörperchen eingelagert.

X. Versuch. Ein Frosch ♀ (Esculenta) wurde genau so wie Frosch IX behandelt, nur dass die Magenunterbindung nicht vorgenommen wurde. Er erhielt aber an vier verschiedenen Tagen je 1 ccm einer 1% Collargollösung, d. h. im Ganzen 33,2 mg Ag. Er befand sich sehr wohl, wurde aber trotzdem geschlachtet, um an ihm Gegenuntersuchungen zu dem Unterbindungsfrosch IX, der ebenso viel Ag. in derselben Zeit erhalten hatte, anzustellen.

Die makroskopische Untersuchung zeigte die Mundhöhle frei von Schleim, wie auch von pathologen Veränderungen; der Magen war mit einer rotbraunen Flüssigkeit angefüllt. Sein Blut aus dem Magen zeigte die gleichen merkwürdigen Veränderungen wie dasjenige des Unterbindungsfrosches No. IX.

Zusammenfassung der Ergebnisse an Fröschen:

1. Das Collargol ist viel ungiftiger als die andern bis jetzt untersuchten Silberpräparate. Während selbst bei dem ungiftigsten der bisherigen löslichen Präparate, beim glycyrrhizinsauren Silberoxydnatrium die Metalldosis 28 mg pro kg Frosch beträgt, wurden hier Dosen bis zu 6000 mg pro kg Frosch noch ertragen.
2. Der Harn wurde mehrmals untersucht und silberfrei gefunden. Er kann also nicht die gewöhnliche Ausscheidungsstelle für dieses Metall sein.
3. Ganz sicher wird dagegen nach dem Magendarmkanal zu vom Blute aus das Metall ausgeschieden. Schon Samojloff hat die hochinteressante Entdeckung gemacht, dass bei dieser Ausscheidung — wenigstens beim glycyrrhizinsauren Silber — der oberste Teil des Ver-

dauungstraktus wesentlich mit beteiligt ist. Dieser Nachweis liess sich auch für das Collargol erbringen. Diese Ausscheidung geht aber nicht oder wenigstens nicht nur in gelöster Form vor sich, sondern wird durch Phagocyten vermittelt, welche dabei ein dunkles Kolorit annehmen, sodass der Ausdruck Melanocyten für sie in der That gerechfertigt ist.

4. Auch in der Leber und in der Milz werden solche Melanocyten gefunden, die durch CNK-Reaktion leicht von den normalen Wanderpigmentzellen des Frosches zu unterscheiden sind. Offenbar sind sie auch im Knochen vorhanden, denn sonst wäre es unverständlich, dass die chemische Untersuchung der Röhrenknochen Silber ergiebt.
5. Das rasche und reichliche Binden des Silbers an Leukocyten wird verständlich, wenn man annimmt, dass Collargol das Silber nur in Form einer Pseudolösung enthält, aus der sich das Silber im Organismus sofort unlöslich abscheidet. Nur so wird es auch verständlich, warum manche Tiere enorme Dosen vertragen. Dafür, dass das kolloidale Silber gar keine echte Lösung bildet, sondern nur eine Pseudolösung, spricht auch der „Vanino'sche Versuch", d. h. das Schütteln mit feinverteiltem schwefelsauren Baryt, wodurch alle nicht wirklich gelösten kolloidalen Metalle völlig ausgefällt werden. Dieser Versuch ergiebt nun beim Silber stets völliges Ausfallen des Metalles aus der kolloidalen Lösung. Gerade so wie die Partikelchen des schwefelsauren Baryts, wirken im Tierversuch die Leukocyten und andere, zellige Elemente. Dies zeigen auch die folgenden Versuche an Warmblütern.

b) Versuche an Warmblütern:

I. Versuch: Ein Meerschweinchen, 1 Pfund schwer, erhielt subkutan folgende Mengen einer wässerigen Collargollösung:

Am 6. XII. 1/2 ccm einer 1% Lösung = 4,1 mg Ag.
- 7. - 1 - - - - = 8,3 - -
- 8. - 1 1/2 - - - - = 12,4 - -
- 12. - 2 - - - - = 16,6 - -

Urin und Kost wurden mit negativem Erfolg auf Silber untersucht. Das Tier blieb bis zum 21. I. 01 in Ruhe und befindet sich in dieser Zeit sehr wohl.

Am 21. I. 2 1/2 ccm einer 1% Lösung = 20,1 mg Ag.
- 22. I. ist Urin eiweissfrei.
- 23. I. ergiebt die Millon'sche Probe eine Spur Eiweiss, die anderen Proben sind negativ.

Am 23. I. 2 1/2 ccm einer 1% Lösung = 20,1 mg Ag.
- 24. I. 2 1/2 - - - - = 20,1 - -
- 26. I. 2 1/2 - - - - = 20,1 - -
- 27. I. 4 - - - - = 33,2 - -
- 28. I. 4 - - - - = 33,2 - -
- 29. I. 4 - - - - = 33,2 - -
- 30. I. 4 - - - - = 33,2 - -
- 1. II. 4 - - - - = 33,2 - -
- 2. II. 4 - - - - = 33,2 - -
- 3. II. 4 - - - - = 33,2 - -
- 5. II. 4 - - - - = 33,2 - -
- 7. II. 4 - - - - = 33,2 - -
- 11. II. 4 - - - - = 33,2 - -
- 13. II. 1 - - 5% - = 41,5 - -
- 15. II. 1 - - - - = 41,5 - -
- 16. II. 1 - - - - = 41,5 - -

Das Tier, welches im Ganzen 578 mg Silber erhalten hat, zeigt nicht die geringsten Krankheitserscheinungen; es wird am 18. II. durch Entbluten getötet.

Makroskopische Untersuchung:

Es erweist sich als *schwanger,* der Uterus enthält 2 Foeten.

Am *Uterus* und seinem Mesenterium ist nichts von Schwärzung oder sonstigen Veränderungen wahrzunehmen.

Wohl aber ist das *grosse Netz* durchsetzt von schwarzen, stecknadelkopfgrossen und kleineren Punkten, welche offenbar silberhaltig sind.

Das *Mesenterium der Därme* enthält nirgends solche Schwärzungen.

Der *Dünndarm*, welcher durchsichtig ist, ist nirgends geschwärzt.

Nachdem der *Blinddarm* von seinem Inhalt befreit und geöffnet ist, erweist er sich nicht geschwärzt und ganz normal.

Der *geöffnete Dickdarm* dagegen lässt in seinem oberen Teile, soweit er mit noch nicht geformtem Kot erfüllt ist, eine deutliche Schwärzung erkennen, welche nach unten zu abnimmt und an der Grenze des geformten und ungeformten Inhalts bereits nicht mehr wahrzunehmen ist. Der untere Teil des Dickdarms enthält keinerlei pathologische Veränderungen oder Schwärzungen.

Der *Magen* ist mit Speisen gefüllt, seine Schleimhaut ist völlig normal, nicht geschwärzt und nicht entzündet.

Die *Leber* enthält äusserlich auf dem peritonealen Überzuge einige verdickte, schwärzliche Stellen, offenbar bedingt durch irrtümliches Einspritzen der Silberlösung in den Bauchraum, wo Abkapselung stattgefunden hat.

Die *Nieren* sind äusserlich, wie auch auf Quer- und Längsschnitten durchaus normal.

Die *Lungen* zeigen auf der Oberfläche, wie auf Durchschnitten schwärzliche Punkte (wohl Kohlenstaub).

Mikroskopischer Befund:

Das *Duodenum* zeigte ganz normale, wohlerhaltene Zotten, aber nirgends Silber; namentlich sind die Lymphräume, welche die Gefässschlingen in den Zotten umgeben, ganz davon frei.

Unterer Dünndarm war gänzlich frei von Silberablagerungen, ebenso der mittlere.

Der *oberste Teil des Dickdarmes* zeigte reichliche Silberablagerungen, gleichfalls der *mittlere*. Unter dem epithelialen Überzuge der Schleimhautfalten fanden sich in den die Gefässschlingen begleitenden Lymphräumen gelblich braune Klumpen, welche den Eindruck von metallbeladenen Leukocyten machten.

Der *Blinddarm* zeigte in den Lymphgefässen der Schleimhaut bis dicht unter dem Epithel an einzelnen Stellen gelbbraune Klumpen, welche wahrscheinlich Silber waren.

In der *Milz* fanden sich im Parenchym überall sehr reichliche Mengen gelbbrauner Klümpchen, nur nicht in den Malpighischen Körperchen. Dieselben sind wahrscheinlich Silber.

In dem Stück des *Mesenteriums*, wo schon makroskopisch eine kleine durch Einspritzung irrtümlich hierhin gelangte Silbermenge nachweisbar war, fand sich mikroskopisch das eingespritzte Metall in Form intensiv schwarzer, körniger Massen, welche das ganze Gewebe füllten und in der Intensität ihrer Schwarzfärbung sehr an normales Froschpigment erinnerten. Von dem auf dem Wege des cellulären Transports in die Darmschleimhaut gelangten Silber unterschied es sich sehr wesentlich.

Herzfleisch, Lunge, mütterliche und kindliche Placenta, Niere und *Leber* sind völlig frei von Silberablagerungen und ganz normal.

Verascht wurden gesondert 1. Fell, 2. Muskeln, 3. Knochen, 4. Ovarien und Eileiter, 5. Lungen, Herz, Niere und Leber, 6. Darm und Magen. Die Asche wurde in der Weise, wie ich sie bei Froschversuch IV. angegeben habe, auf Silber untersucht. Das Resultat war für Silber positiv bei dem Fell, den Muskeln und Knochen.

Ergebnis:

1. Lungen, Leber, Dünndarm, Niere und Herzmuskel waren frei von Silber und frei von pathologischen Veränderungen.
2. Silber in Form gelbbrauner, kugliger Gebilde, d. h. wohl als silberhaltige Leukocyten, findet sich in allen Teilen des Dickdarms und auch zum Teil im Blinddarm unter dem Epithel der Darmschleimhaut in den die Gefässe umgebenden Lymphscheiden und in der Submucosa. Offenbar ist die Ausscheidung beim Warmblüter eine andere als beim Frosch. Bei jenem wird der oberste Darmabschnitt, hier der unterste als Ausscheidungsort gewählt.

3. Ein Übergang des Metalls in die kindliche Placenta ist nicht nachweisbar, weil es nicht in wirklich gelöster Form in den Uterus gelangt. Im andern Falle würde es wohl sicher übergehen.
4. Durch die Veraschung wurde Silber nachgewiesen im Fell, den Muskeln und Knochen. Da die Einspritzungen unter die Haut erfolgt waren, ist eine Ablagerung in der Haut leicht verständlich. Für die Ablagerung in den Muskeln fehlt mir vorläufig noch das Verständnis.
5. Silber wurde auch hier in ungeheuren Dosen vertragen.

II. Versuch: Ein Meerschweinchen, 1 Pfund schwer, erhielt folgende Mengen einer 1 % Collargollösung:

Am	10.	II.	01	2	ccm	einer	1 %	Lösung	=	16,6 mg Ag.
-	11.	II.	01	2	-	-	-	-	=	16,6 - -
-	12.	II.	01	3	-	-	-	-	=	24,9 - -
-	14.	II.	01	3	-	-	-	-	=	24,9 - -
-	16.	II.	01	3	-	-	-	-	=	24,9 - -
-	18.	II.	01	4	-	-	-	-	=	33,2 - -
-	19.	II.	01	4	-	-	-	-	=	33,2 - -
-	21.	II.	01	4	-	-	-	-	=	33,2 - -
-	23.	II.	01	4	-	-	-	-	=	33,2 - -

Am 24. II. 01 wird das Tier, welches im Ganzen 240 mg Silber erhalten hat und sich anscheinend ganz wohl befindet, geschlachtet.

Mikroskopische Untersuchung:

Der *Dünndarm* war völlig frei von Silberablagerungen und normal.

Der *Dickdarm* zeigte seine Schleimhaut reichlich durchsetzt mit braunen rundlichen Klumpen und Schollen, welche wohl als mit Silber beladene Wanderzellen zum Teil angesprochen werden könnten und die meistens in den Lymphscheiden der Gefässe sassen.

Magen ist normal.

Die *Niere* zeigte in einzelnen Sammelröhren Cylinder von homogener Substanz; Glomeruli und Kapselräume waren durchaus normal und zeigten von Silber keine Spur.

Die *Nebennieren* zeigten reichliche Mengen von Silberpigment in Form von körnigen Schollen und Klumpen von durchweg gelbbrauner Farbe, an Leukocyten scheint nur ein kleiner Teil gebunden zu sein; das Pigment liegt sowohl zwischen als auch in den Zellen.

Die *Leber* zeigt nichts von Silber, wohl aber einzelne Zellen verfettet.

In der *Milz* fand sich das Pigment nur in dem Milzparenchym, aber nicht in den Malpighischen Körperchen und Trabekeln.

Uterus und *Pankreas* waren völlig frei.

Ergebnis:

1. Das Silber wurde in grossen Dosen vertragen.
2. Im Dickdarm fanden sich, hauptsächlich in den Lymphscheiden der Gefässe, braune rundliche Klumpen, welche ich für silberbeladene Leukocyten hielt.
3. Magen und Dünndarm zeigten keine Veränderungen und kein Silber.
4. In der Niere — kein Silber.
5. In den Nebennieren - - Silberpigment sowohl zwischen, als auch in den Zellen.
6. In der Leber — kein Silber.
7. In der Milz — Nur in dem Parenchym fand sich dunkelbraunes Pigment.

Wie schon bei Besprechung des vorigen Versuches ausgeführt wurde, findet die Ausscheidung durch den Dickdarm statt, und findet sich daher auch nur in diesem Darmabschnitt im Gegensatz zu Magen und Dünndarm mikroskopisch Silber, und zwar gebunden an Leukocyten. Über die reichliche Silberablagerung in der Nebenniere vermag ich nichts Erklärendes auszusagen.

III. Versuch: Ein Meerschweinchen, 300 g schwer, erhielt subkutan folgende Mengen einer wässrigen Collargollösung:

Am 7. V. 4 ccm einer 1 % Lösung = 33,2 mg Ag.
- 8. V. 4 - - - - = 33,2 - -
- 10. V. 4 - - - - = 33,2 - -

Am	13.	V.	5	ccm	einer	1%	Lösung	=	41,5 mg Ag.
-	14.	V.	5	-	-	-	-	=	41,5 - -
-	15.	V.	5	-	-	-	-	=	41,5 - -
-	17.	V.	5	-	-	-	-	=	41,5 - -
-	22.	V.	5	-	-	-	-	=	41,5 - -
-	23.	V.	5	-	-	-	-	=	41,5 - -
-	25.	V.	5	-	-	-	-	=	41,5 - -
-	31.	V.	5	-	-	-	-	=	41,5 - -
-	1.	VI.	5	-	-	-	-	=	41,5 - -
-	5.	VI.	2	-	-	5%	-	=	83,0 - -
-	6.	VI.	3	-	-	-	-	=	124,5 - -
-	8.	VI.	4	-	-	-	-	=	166,0 - -
-	11.	VI.	4	-	-	-	-	=	166,0 - -
-	12.	VI.	10	-	-	-	-	=	415,0 - -

Nachdem das Tier also im Ganzen 1,47 g Silber erhalten hatte, lebte es noch $3^1/_2$ Tage. Während dieser Zeit und auch schon in früheren Tagen wurde der Urin auf Eiweiss und Silber untersucht; aber stets mit negativem Resultat.

Der Sektionsbefund ergab nichts Besonderes. Magen, Dünndarm und Dickdarm waren nirgends geschwärzt oder sonstwie pathologisch verändert; die Nieren waren völlig normal, ebenso die Leber, in der Galle zeigten sich schwarze Körnchen, die sich aber als nicht silberhaltig erwiesen. Unter der Haut sah man an verschiedenen Stellen schwarze Depots von unresorbiertem Silber.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren zeigten keine Spur von Silberablagerung in den Glomerulis, noch sonst irgendwo. Auch fand man keine Cylinder noch Kapselexsudate.

Die *Nebennieren* waren diesmal völlig normal, nirgends Silber.

Lungen waren ganz normal.

Herzmuskel ganz normal.

Dickdarm war bis auf einige Eisenausscheidungen ganz normal, ebenfalls der *Dünndarm*.

Processus vermiformis ganz normal.

Subkutanes Gewebe: Man sieht schon mit blossem Auge schwarze Klumpen, die sich mikroskopisch als eine Ausfüllung der Spalträume des Gewebes mit schwarzen Massen, welche wohl metallisches Silber sind, erweisen. Bei stärkerer Vergrösserung erkennt man, dass in der Umgebung der schwarzen Klumpen einzelne mit Silber beladene geschwärzte Leukocyten vorhanden sind. Deutlich sieht man an den Stellen des Gewebes, die nicht ganz undurchsichtig geworden sind, dass das Silber offenbar die Lymphräume wie bei einer gut gelungenen Injektion ausfüllt. Eine Einschmelzung der Herde ist nirgends eingetreten.

Pankreas zeigt die schönsten Langerhans'schen Inseln, ist aber ganz normal. Neben dem Pankreas im mesenterialen Gewebe findet sich wohl infolge Einstichs der Kanüle eine schwarze Stelle, mit blossem Auge in Linsengrösse sichtbar. Dieselbe lässt dieselben Veränderungen wie das subkutane Gewebe erkennen, d. h. Ausfüllung der Lymphräume mit schwarzen Massen, aber nirgends entzündliche Erscheinungen.

In die *Leber* ist ebenfalls (unbeabsichtigt) eine Injektion gekommen. Durch dieselbe ist das Lebergewebe im Bereich der direkten Silberüberschwemmung funktionsunfähig geworden und hat die Kerne verloren, dagegen ist die Nachbarschaft, in der man auch zahlreiche silberhaltige Wanderzellen wahrnimmt, normal; von Entzündungserscheinungen ist nirgends etwas wahrzunehmen. In einer zweiten Leberpartie ist ebenfalls ein Stichkanal, durch welchen bedeutende Mengen von Silber ins Lebergewebe gelangt sind. Auch hier ist die Umgebung durchaus reizlos geblieben. Man sieht an einzelnen Stellen sehr deutlich, dass das Silber in den Lymphbahnen liegt. Auch hier sieht man ferner, dass in der Nähe der Herde dunkelgefärbte Wanderzellen vorhanden sind. Die schwarzen Herde in beiden Leberstücken erscheinen in durchfallendem Lichte intensiv schwarz, in auffallendem dagegen weisslich.

Die *Milz* enthält sehr zahlreiche, dunkle Gebilde, bei deren Anblick man im ersten Augenblick an Silber denken

könnte; es macht aber jedoch bei genauerem Studium den Eindruck von Hämosiderin. Um dies festzustellen, wird ein Schnitt der Milz mit Ferrocyankalium und verdünnter Salzsäure auf Eisen gefärbt.

Ergebnis:

1. Enorme Mengen von kolloidalem Silber wurden vertragen. Dies erklärt sich zum Teil daraus, dass grössere Mengen des Silbers durch den Kontakt mit dem lebenden Gewebe als unlösliches schwarzes Pulver abgeschieden wurden.
2. Das kolloidale Silber ist selbst für die Bauchhöhle, für die Leber und daher natürlich auch für das subkutane Gewebe reizlos, d. h. es veranlasst keine eitrige Einschmelzung des gesetzten Herdes: es tötet nur die direkt damit überschwemmten Leberzellen ab.
3. Ein Transport, des einmal in corpuskulärer Form ausgeschiedenen Silbers findet statt, denn man sieht damit beladene Wanderzellen. Aber dieser Transport ist ein minimaler und sehr langsamer, sodass er wohl Jahre dauern dürfte.
4. Erkrankungen der Nieren, des Darms und überhaupt aller nicht direkt von der Injektionsflüssigkeit betroffenen Organe findet nicht statt.

IV. Versuch. Ein Huhn, 1600 g schwer, erhielt subkutan folgende Mengen einer wässrigen Collargollösung:

Am 7. V. 4 ccm einer 1% Lösung = 33,2 mg Ag.
- 8. V. 4 - - - - = 33,2 - -
- 10. V. 4 - - - - = 33,2 - -
- 13. V. 5 - - - - = 41,5 - -
- 14. V. 5 - - - - = 41,5 - -
- 15. V. 5 - - - - = 41,5 - -
- 17. V. 5 - - - - = 41,5 - -
- 22. V. 5 - - - - = 41,5 - -
- 23. V. 5 - - - - = 41,5 - -
- 25. V. 5 - - - - = 41,5 - -
- 31. V. 5 - - - - = 41,5 - -
- 1. VI. 5 - - - - = 41,5 - -

Am 5. VI. 2 ccm einer 5% Lösung = 83,0 mg Ag.
- 6. VI. 3 - - - - = 124,5 - -
- 8. VI. 3 - - - - = 124,5 - -
- 11. VI. 4 - - - - = 166,0 - -

Nachdem das Tier also im Ganzen 981,10 Ag. erhalten hatte, lebte es noch 5 Tage weiter, ohne dass irgendwelches schlechtes Befinden an ihm wahrzunehmen gewesen wäre. Es wurde bei völligem Wohlsein geschlachtet und entblutet. Durch die chemische Untersuchung des veraschten Blutes gelang es nicht, Silber in demselben nachzuweisen.

Bei der *Sektion* zeigten sich alle Organe völlig normal und zeigten nirgends Schwärzung. Unter der Haut im Unterhautzellgewebe sah man überall eine Tiefschwarzfärbung, welche dadurch bedingt war, dass das injizierte Silber nicht resorbiert war, sondern an den Einspritzungsstellen und deren Umgebung liegengeblieben war.

Mikroskopischer Befund:

Die *Lungen* waren ganz normal; auf dem Querschnitt der grossen Gefässe sah man neben zahllosen, roten Blutkörperchen nicht ein einziges, silbergeschwärztes, weisses Blutkörperchen.

In der *Milz* fand sich Hämoriderin, aber kein Silber.

In den *Nieren* fand sich keine Spur von Silber, alle Glomeruli und Kanälchen waren normal.

Der *Dickdarm* zeigte besonders schön am ungefärbten Schnitte eine sehr reichliche Silberlagerung in Form intensiv schwarzer Körnchen dicht unter dem wohlerhaltenen epithelialen Überzuge der Schleimhaut, offenbar in den hier gelegenen Lymphräumen gelegen, die ganz davon angefüllt sind. In tieferen Teilen der Schleimhaut sieht man grössere, rundliche Gebilde von intensiv schwarzer Farbe, offenbar Leukocyten, die mit Silber beladen sind und nach der Schleimhautoberfläche hinstreben. Die follikulären Apparate der Schleimhaut sind von Silber frei.

Dünndarm und Pankreas sind ganz normal und silberfrei.

Im *Unterhautzellgewebe* fand sich enorm viel Silber, teils frei, teils in Wanderzellen.

Herz und Skelettmuskel völlig normal und silberfrei.

In der *Leber* waren Spuren von Silberkörnchen zwischen den Zellen.

Ergebnis:

1. Auch bei diesem Versuche wurden enorme Mengen Silber vertragen.
2. Das Silber wurde unter der Haut gleich an den Einstichstellen in Körnchen umgewandelt und dadurch entgiftet.
3. Im Dickdarm typische Silberausscheidung und zwar genau der entsprechend, wie sie Gerschun gesehen hatte, d. h. in Form von Körnchen im subepithelialen Lymphraum und in Form von silberbeladenen Leukocyten.

2. Versuche mit Albargin.

Die quantitative Analyse des Albargins ergab einen Silbergehalt von 11%.

a) Versuche an Fröschen.

I. Versuch. *Ein Frosch* erhielt von einer $2^1/_2$% Albarginlösung 1 ccm, also 3,0 mg Ag. Er starb noch an demselben Tage. Da sich bei der Sektion alle Organe als normal erwiesen, so wurde von der mikroskopischen Untersuchung Abstand genommen.

II. Versuch. Ein Frosch erhielt von einer 1 % Albarginlösung 1 ccm, also 1,2 mg. Am anderen Tage war das Tier tot. Auch bei ihm wurden makroskopisch keine Veränderungen konstatiert, trotzdem wurden die Organe mikroskopiert.

Mikroskopische Untersuchung:

In der *Niere* waren alle Glomeruli, wie auch die gewundenen Harnkanälchen normal, nur in den Blutgefässen fanden sich einzelne schwarze, silberbeladene Leukocyten.

In der *Leber* sah man in Blutgefässen wie auch in den Lymphräumen zahllose, intensiv schwarze, silberhaltige Leukocyten; in den Leberzellen aber keine Silberablagerung.

Darmkanal und Magen, wie auch Herz und Lunge waren vollkommen normal und ohne eine Spur von Silberablagerung.

Ergebnis der 2 ersten Frosch-Versuche:

1. Albargin wirkt stark giftig. 1 ccm einer 1 % Lösung = 1,2 mg Ag. wirkt schon tötlich.
2. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich alles normal, nur in der Leber waren zahlreiche, silbergeschwärzte Leukocyten in den Blutgefässen und Lymphräumen; ebenso in den Nierengefässen, aber hier sehr vereinzelt.

III. Versuch. Ein Frosch (Esculenta) ♀ erhielt subkutan folgende Mengen einer wässrigen Albarginlösung:

Am	1. VI. 01	1 ccm	einer	½ %	Albarginlösung	=	0,6	mg Ag.
-	3. VI. 01	-	-	-	-	=	0,6	- -
-	5. VI. 01	-	-	-	-	=	0,6	- -
-	6. VI. 01	-	-	-	-	=	0,6	- -
-	8. VI. 01	-	-	-	-	=	0,6	- -
-	11. VI. 01	-	-	-	-	=	0,6	- -
-	12. VI. 01	-	-	-	-	=	0,6	- -
-	15. VI. 01	-	-	-	-	=	0,6	- -

Nachdem das Tier also im Ganzen 4,8 mg Ag. subkutan erhalten hatte, starb es am folgenden Tage.

Sektionsbefund:

Mundhöhle war unverändert.

Lungen waren normal.

Die *Leber* war sehr derb und dunkelschwarz verfärbt, ein Teil von ihr wurde verascht und ergab nach Behandlung mit verdünnter Salpetersäure und Salzsäure einen deutlichen weissen Niederschlag, der sich auf Zusatz von Schwefelammonium schwarz färbt. Da sich diese Schwärzung durch Zusatz von Ammoniak nicht einstellte, so hatten wir mit Sicherheit Silber in der Leber nachgewiesen.

Magen und *Darm* waren normal.

Die *Nieren* waren vergrössert, enthielten kein Silber.

b) Versuche an Warmblütern.

I. Versuch. Ein *Meerschweinchen,* 400 g schwer, erhielt subkutan folgende Mengen einer wässrigen Albarginlösung:

Am 22. V. 01 1 ccm einer 2½% Albarginlösung = 3,0 mg Ag.
- 23. V. 01 1 - - - - = 3,0 - -
- 25. V. 01 1 - - - - = 3,0 - -
- 31. V. 01 1 - - 5% - = 6,0 - -
- 1. VI. 01 2 - - - - = 12,0 - -

Nachdem das Tier also im Ganzen 27,0 mg Ag bekommen hatte, starb es an demselben Tage.

Der *Sektionsbefund* zeigte alle Organe normal.

Mikroskopischer Befund:

Niere, Leber, Herz, Milz, Dünndarm oben, Dickdarm unten zeigen sich alle normal und absolut keine Einlagerungen dunkler Silberkörnchen; ein Durchschnitt durch einen Foetus liess keine Silbereinlagerung erkennen. Die *Lunge* war normal, aber in den Gefässen, und zwar nur in den Kapillaren, sah man zahlreiche schwarzgefärbte, silberhaltige Leukocyten, nicht unmöglich, dass sie nicht in den Blutgefässen, sondern in den Lymphgefässen sassen. In den *Placentargefässen* fanden sich zahlreiche sehr feine schwarze Körnchen von Silber.

Leber. Die Zellen waren frei von Silber, aber in dem Bindegewebe sah man reichliche Silberausscheidungen.

II. Versuch. Ein Huhn, 1500 g schwer, erhielt folgende Mengen einer 2% Albarginlösung subkutan:

Am 1. IV. 1 ccm einer 2% Albarginlösung = 2,4 mg Ag.
- 2. - 1 - - - - = 2,4 - -
- 3. - 1 - - - - = 2,4 - -
- 4. - 1 - - - - = 2,4 - -
- 5. - 1 - - - - = 2,4 - -
- 6. - 1 - - - - = 2,4 - -
- 7. - 1 - - - - = 2,4 - -
- 8. - 1 - - - - = 2,4 - -
- 9. - 1 - - - - = 2,4 - -

Das Tier, welches im Ganzen 21,6 mg Ag. erhalten hatte, wurde nach 4 Tagen, da es schwer krank war, durch Entbluten getötet.

Sektionsbefund.

Unter den Hautdecken findet sich an allen abhängigen Teilen des Körpers starkes, sulziges Oedem. In dem oedematösen Unterhautzellgewebe finden sich linienförmige Gebilde, welche sich sandig anfühlen, eine fast weisse Farbe haben und auf den ersten Blick den Verdacht erwecken, als seien es Harnsäurekonkremente. Der Kropf ist stark mit normalen Speiseresten gefüllt. Die Schleimhaut des Kropfes ist ganz normal, fast weiss erscheinend.

Die Bauchmuskulatur ist ebenfalls oedematös durchtränkt und schneeweiss.

Die Lunge zeigt nicht für die Vögel normale, ziegelrote Färbung, sondern eine bienenwabenförmige Struktur mit schwarzen Centren, sowie einen pneumonischen Herd.

Alle übrigen Organe zeigen, von aussen gesehen, keine Farbenveränderungen, auch nicht das Mesenterium.

Herz ist mit dem Herzbeutel an einigen Stellen perikarditisch verwachsen und die Oberfläche weisslich getrübt durch weissliche Auflagerungen.

Leber ist an der Oberfläche glatt, glänzend, von brauner Farbe, scheint ohne Veränderungen zu sein.

Nieren sind grau, statt braun; ihre Oberflächen granuliert.

Schleimhaut der *Blinddärme:* In dem einen nichts, in dem andern die Schleimhaut auf der Höhe der Falten gräulich verfärbt (Silberfärbung). Unterster *Dünndarm* zeigt eine weissliche, durchaus normale Schleimhaut, ebenso der obere Teil desselben.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber: Schon bei schwacher Vergrösserung sieht man deutlich auf den Schnitten einzelne Herde sich von der Umgebung abheben und zwar von zweierlei Art.

1. Bei den ersteren haben die Herde ein dunkleres braun- bis grauschwarzes Kolorit.
2. Die zweiten sind heller als das normale Gewebe.

ad 1. Die dunklen Herde beruhen auf Einlagerung von Silber in das zwischen den Zellen befindliche Bindegewebe und die Gallengänge, während die Leberzellen selbst keinerlei Silberfärbung angenommen haben. Das Silber ist sehr fein verteilt, sodass man von eigentlichen Silberkörnchen nicht reden kann, sondern nur von einer gleichmässigen, dunklen Verfärbung des Bindegewebes. Die Ausdehnung der silberhaltigen Herde ist eine geringe. Die Leberzellen sind normal; am ungefärbten Schnitte sieht man die Herde natürlich auch, und ist imstande, besser als an dem gefärbtem Schnitte zu erkennen, dass es sich teils um eine difuse Färbung, teils um eine körnige Einlagerung handelt.

ad 2. Die hellen Herde lassen die normale Struktur der Leberzellen nicht mehr erkennen. Das Zellprotoplasma ist völlig ungefärbt geblieben. Man sieht aber in diesem ungefärbten Gewebe noch rote Punkte, welche in Degeneration 'begriffene Kerne vorstellen. Einzelne Kerne sind auch noch ziemlich normal. An manchen Stellen sind die Kerne scheinbar ganz geschwunden.

Nieren. In den Nieren sieht man zwischen den gewundenen Harnkanälchen schwarzbraune Linien, welche auf Einlagerungen von Silber in der Membrana propria beruhen. An einigen Stellen sieht man auch im Protoplasma des secernierenden Epithels Silber in Form dunkler Körnchen.

3. Versuche mit Nargol.

Nargol in 5% Lösung.
1 ccm = 50 mg Nargol
= 5 - Ag.

a) Versuche an Fröschen.

Frosch I, Gewicht 47 g, wird durch subkutane Injektion von 2½ Spritzen einer 5% Nargollösung d. h. etwa 13 mg Ag. vergiftet. Der Tod trat nach drei Stunden ein.

Bei makroskopischer Betrachtung war am Magen und Darmtraktus keine pathologische Veränderung zu bemerken. Dagegen zeigte sich nach Anwendung von Schwefelammon bald eine Schwarzfärbung im oberen Drittel des Darms, wogegen der übrige Darm und der Magen völlig unverändert blieben. Ein Teil der Verfärbung wurde abgeschabt und zeigte bei der mikroskopischen Betrachtung dunkel gefärbte Gebilde, welche in Grösse und Gestalt Leukocyten glichen.

In ihrer Umgebung bemerkte man viele einzelne kleine, dunkle Punkte. Magen und Darmtraktus wurden verascht und auf Silber untersucht. Das Resultat war aber negativ, es wurde kein Silber gefunden. Die makroskopisch und mikroskopisch bemerkte dunkle Verfärbung im oberen Drittel des Darms war durch Eisen hervorgerufen.

Leber und Niere wurden in Formalin gehärtet. Die gewonnenen Schnitte zeigten keine mikroskopischen Veränderungen.

Frosch II, 50 g, welcher zwei Spritzen der Lösung, also 10 mg Ag. subkutan, erhielt, starb auch nach drei Stunden. Der Befund bei der Sektion glich demjenigen von Frosch I genau.

Frosch III, Gewicht 88½ g, erhielt zwei Spritzen der Lösung. Starb nach zehn Stunden. Bei makroskopischer Betrachtung ergeben sich keine Veränderungen. Der in Schwefelammon gehängte Darm zeigt dunkle Verfärbung in der oberen Hälfte. Mikroskopische Untersuchung der Leber, Niere, Eileiter, Ovarien, Darm ergab keine Ablagerungen von Silber. Bei der Veraschung der Leber ergab sich auch kein Silbergehalt.

Frosch IV, V, VI. Drei Frösche wurden vergiftet, und zwar zwei kleine und ein sehr kleiner durch subkutane Injektion von ½ ccm einer 5% Nargollösung, das heisst etwa 2,5 mg Ag. Schon nach etwa vierzig Minuten ist der Kleinste bewegungslos, reagiert aber noch auf den elektrischen Strom. Die beiden anderen starben langsamer, etwa nach 1½ Stunden. In der Mundhöhle befindet sich

beim Kleinsten eine reichliche Menge braunroten Schleimes, aber keine Veränderungen der Mundschleimhaut. Der Magen ist leer und unverändert, dagegen findet sich im Darm eine reichliche Menge braunroten bis braunen Schleimes. Bei einem finden sich Mundschleimhautveränderungen.

Ergebnis. Ähnlich wie bei Samojloff nur bei einzelnen Tieren u. z. nur scheinbar.

Frosch VII und VIII. Beide erhalten a eine Spritze einer 5% Nargollösung 5,0 mg Ag. Tod tritt nach 12 Stunden ein. Darm wird in Schwefelammon gehängt dunkel verfärbt, der Magen und das erste Centimeter Darm aber bleiben frei. Bei beiden kleine Blutungen auf dem Mundboden und dunkel verfärbter Schleim in der Mundhöhle. Der Darm wurde verascht und mit verdünnter Salpetersäure behandelt. Die Untersuchung fiel negativ aus.

b) Versuche an Warmblütern.

Meerschweinchen, Gewicht 450 g, erhält subkutan 1 ccm 5% Nargollösung 5 mg. Ag. Sehr reichlicher, dunkler eiweisshaltiger Urin, in dem aber kein Silber nachgewiesen wurde. Am nächsten Tage 2 ccm derselben Lösung = 10 mg Ag. Am dritten Tage wurde das Tier, welches sich sehr schlecht befand — die Hinterbeine waren schon völlig steif — geschlachtet und entblutet. Seine Sektion ergab: Starkes Oedem an dem Bauch, sonst völlig normal. Der Darm zeigt keine Verfärbung, auch nicht bei Einwirkung von Schwefelammon, ausgenommen der Blinddarm, welcher mit Schwefelammon behandelt, völlig dunkel verfärbt wurde. Er wurde verascht und auf Silber untersucht, aber resultatlos, die Verfärbung war durch Eisen verursacht. Mikroskopische Untersuchung: Uterus, Dickdarm, Blinddarm mit grossem Lymphknoten, Endspitze des Blinddarms, Stück des Dünndarms, Pankreas, Magen, Leber, Niere mit Nebenniere, Milz.

Alle Organe waren normal und zeigten keine Silberablagerungen.

Ergebnisse meiner Untersuchungen mit Collargol. Tabelle I.

a) Froschversuche:

No.	Behandlung der Versuchstiere	Milz	Leber	Niere	Magen, Darm	Entzündungsherd	Andere Körperteile
1	Frosch (Esculenta), 48 g schwer; erhielt innerhalb 7 Tagen 6 ccm einer 1% Collargollösung = 49,6 mg Ag. Bei völligem Wohlbefinden geschlachtet.	—	Verascht = Kein Silber.	—	Magen frei, Darmschleimhaut in ganzer Länge dunkel verfärbt. Mikroskopisch: Viele dunkel gefärbte Leukocyten im Gewebe. Veraschung kein Silber.	—	—
2	Frosch (Esculenta), 51 g schwer, erhielt innerhalb 9 Tagen 8 ccm einer 1% Collargollösung 66 mg Ag. Starb am 11. Tage.	—	Mikroskopisch Neben normalem Froschmelanin zahlreich körniges Silber.	—	—	—	—

3	Frosch (Esculenta), 55 g schwer, erhielt innerhalb 13 Tagen 35 ccm einer 1% Collargollösung 213 mg Ag. Tod am 14. Tage.	Neben wenig Froschpigment grosse Mengen von graubrauner Masse, die die Grösse eines wahren Blutkörperchens haben.	Neben normalem Froschpigment auch feinkörniges braunes Silberpigment.	—	In Spitze der Zotten grüngelbe Massen, die teilweise bis zur Basis der Zotten reichen.	—	Muskeln der Ober- und Unterschenkel punktförmige Blutaustritte in sonst völlig gesundem Gewebe. Lungen: Pneumonische Exsudate in allen Hohlräumen.
4	Frosch (Esculenta), 60 g schwer, erhielt innerhalb 20 Tagen 45½ ccm einer 1% Collargollösung = 399 mg Ag. Tod am 21. Tage.	Reichlich schwarzes Pigment, ob Silber, ist fraglich.	Feinkörniges Pigment liegt durchweg zwischen den Zellen.	—	—	—	Mundhöhle dunkel verfärbt, mikroskopische Untersuchung ergab Silber. Chemisch nachgewiesen wurde Silber in Haut, Knochen und Skelettmuskeln.

No.	Behandlung der Versuchstiere	Milz	Leber	Niere	Magen, Darm	Entzündungsherd	Andere Körper-Körperteile
5 u. 6	Zwei Frösche (Esculenta), jeder ca. 40 g schwer, erhielten innerhalb 4 Tagen $8\frac{1}{2}$ ccm einer 1% Collargollösung = 74,0 mg Ag. Beide starben am 5. Tage.	—	Verschung: Silber. In Gallenkapillaren und Lymphräumen: Silber. Leberparenchym ist silberfrei. In den grossen Gefässen viele schwarzgefärbte Wanderzellen.	In den Glomerulusschlingen und Membrana propria der gewundenen Harnkanälchen Silber.	Verschung von Magen und Darm: Silber. In Submucosa und Zotten des Darms silberhaltige Leukocyten.	—	Im Munde beider schwarzbraune Massen. Mundboden ausser normalem Froschpigment kleinkörnige, dunkle Massen = Silber?
7	Kleiner Frosch (Esculenta), Magen unterbunden, erhielt innerhalb 5 Tagen $4\frac{1}{2}$ ccm einer 1% Collargollösung = 37,2 mg. Ag.	In zahlreichen Lymphzellen uud daneben ungeheure Mengen von Silberkörnchen. Malpighische Körperchen und Wandungen der	In den Gefässen neben normalen auch sehr viele silberbeladene Leukocyten. Kapillarräume zwischen den Leberzellen voll-	Nur in dem Gefässknäuel der Glomerulis Silber.	Im Magen oberhalb der Ligatur befindet sich eine braune Masse, welche verascht einen Silberspiegel liefert; unter dem Mikroskop:	Viele rote Blutkörperchen in den braunen Massen, die in Mund und Magen waren, zeigen im Protoplasma der Zelleiter Vacuolen und im	Aus dem Mund entleert sich eine unreine, braune Masse.

		Blutgefässe frei von Silber.	gepfropft von silberbeladenen Leukocyten.		rote und weisse Blutkörperchen, ausserdem weisse Blutkörperchen, die vollständig oder deren Kerne nur intensiv schwarz von Silber gefärbt waren. Auch freie Silberkörnchen in der Flüssigkeit.	Kern des Chromatin z. T. degeneriert, z. T. zusammengeballt. In den gewundenen Harnkanälchen finden sich homogene und körnige Cylinder.	
♀	Frosch 9 (Esculenta), Magen unterbunden, erhielt innerhalb 7 Tage 4 ccm einer 1% Collargollösung = 33,2 mg Ag. Befindet sich schlecht, wird geschlachtet.	nicht mikroskopiert!					cf. Veersuch 7. Zunge und Mundboden keine Veränderungen. Ein Tropfen Blut aus dem Herzen zeigt schwarzbraune körnige Massen in Blutkörperchen eingelagert oder auch frei umherschwimmend.

No.	Behandlung der Versuchstiere	Milz	Leber	Niere	Magen, Darm	Entzündungsherd	Andere Körperteile
10	Frosch (Esculenta), Controllfrosch zu Vers. 9. Magen nicht unterbunden, sonst genau so wie Frosch 9 behandelt.	—	.	.	.	—	Kein Schleim im Mund. Etwas blassrötlicher Schleim im Magen. Herzblut merkwürdigerweise wie bei Frosch 9.

b) Versuche an Warmblütern.

1	Meerschweinchen 1 Pfund schwer, erhielt subkutan innerhalb 41 Tagen durch Injektionen von Collargollösungen im Ganzen 578 mg Ag. Am 42. Tage entblutet bei Wohlbefinden.	Im Parenchym: Silber.	frei. .	frei.	Oberer Teil des Dickdarms geschwärzt. Mikroskopisch: Oberer und mittlerer Teil des Dickdarms Silber, auch im Blinddarm.	—	Grosse Netz mit stecknadelkopfgrossen schwarzen Knötchen durchsetzt. Mesenterium an einer Stelle von Silberkörnchen durchsetzt, durch irrtümlichen Einstich hervorgerufen. Veraschung von Fell, Muskeln, Knochen(einzeln) ergab bei allen dreien Silber.

2	Meerschweinchen, 1 Pfund schwer, erhielt subkutan, innerhalb 13 Tagen durch Injektion von Collargollösungen im Ganzen 240 mg Ag. Bei Wohlbefinden geschlachtet.	Im Parenchym: Silber.	frei.	frei. Nebennieren: Silber in und zwischen den Zellen.	Dickdarm: Silberbeladene Wanderzellen in Lymphscheiden der Gefässe	In Nieren: Homogene Cylinder. Leber: Einzelne Zellen verfettet.	
3	Meerschweinchen, 300 g schwer, erhielt subkutan innerhalb 37 Tagen durch Injektionen von Collargollösungen im Ganzen 1,47 g Ag. Am 40. Tage starb es.	—	Silberablagerung durch irrtümlichen Einstich, an einzelnen Stellen sieht man Silber in den Lymphgefässen und silberbeladene Leukocyten.	frei. Nebennieren: frei.	frei.		Im subkutanen Gewebe sind die Lymphräume mit metallischem Silber ausgefüllt. Aber auch einige silberbeladene Leukocyten. Pankreas: Silber in den Lymphräumen durch irrtümlichen Einstich.

No.	Behandlung der Versuchstiere	Milz	Leber	Niere	Magen, Darm	Entzündungs-herd	Andere Körperteile
4	Huhn, 1450 g schwer, erhielt innerhalb 36 Tagen subkutan durch Injektionen von Collargollösungen im Ganzen 981,1 g Ag. Nach weiteren 5 Tagen bei völligem Wohlbefinden entblutet.	frei.	Zwischen den Zellen Spuren von Silber.	frei.	Im Dickdarm: Silber in Form von Körnchen im subepithelialen Lymphraum und in Form von silberbeladenen Leukocyten.	—	Im Unterhautzellgewebe enorm viel Silber teils frei, teils in Wanderzellen.

Ergebnisse meiner Untersuchungen mit Albargin. Tabelle II.

a) Froschversuche.

No.	Behandlung der Versuchstiere	Milz	Leber	Niere	Magen, Darm	Entzündungsherd	Andere Körperteile
1	Frosch, erhielt von einer 2½ % Albarginlösung 1 ccm = 3,0 mg Ag. subkutan. Starb an demselben Tage.	nur makroskopisch untersucht.					
2	Frosch, erhielt von einer 1% Albarginlösung 1 ccm = 1,2 mg Ag. subkutan. Starb am nächsten Tage.		In Blutgefässen und Lymphräumen zahllose silberhaltige Leukocyten. In Leberzellen kein Silber.	Nur in den Blutgefässen einige schwarze, silberbeladene Leukocyten.	—	—	—

No.	Behandlung der Versuchstiere	Milz	Leber	Niere	Magen, Darm	Entzündungsherd	Andere Körperteile
3	Frosch (Esculenta) ♀ erhielt innerhalb 15 Tagen von einer $^1/_2$ % Albarginlösung subkutan 15 ccm = 4,8 mg Ag. Starb am 16. Tage.	—	Veraschung: Silber.	—		Nieren vergrössert.	—

b) Versuche an Warmblütern.

1	Meerschweinchen, 400 g schwer, erhielt innerhalb 11 Tagen durch subkutane Injektion einer Albarginlösung im ganzen 27,0 mg Ag. Starb am 12. Tage.	—	—	—	—	—	In Lungenkapillaren, vielleicht auch in den Lymphgefässen waren silberhaltige Leukocyten. In Placentargefässen waren zahlreiche feine Körnchen von Silber.

2	Huhn, 1600 g schwer, erhielt innerhalb 9 Tagen 7 ccm einer 2% Albarginlösung, im ganzen 16,8 mg Ag. Starb am 12. Tage.	—	Im Bindegewebe reichliche Silberablagerungen. Zellen frei.	In Membrana propria der Harnkanälchen Silberausscheidung. Harnkanälchen frei, bis auf eine Stelle, an der in das Lumen eines Harnkanälchens Silber ausgeschieden war.	—	—	—
3	Huhn. 1500 g schwer, erhielt innerhalb 10 Tagen subkutan 9 ccm einer 2% Albarginlösung. Schwer krank. Nach 5 Tagen durch Entbluten getötet.	—	Im Bindegewebe zwischen den Leberzellen und in den Gallengängen Silbereinlagerungen.	Silber in Membrana propria der gewundenen Harnkanälchen und auch im Protoplasma des sezernierenden Epithels in Form dunkler Körnchen.	Im Blinddarm Silber?	An umschriebenen Stellen sind die Kerne der Leberzellen in Degeneration begriffen. Subkutanes Zellgewebe und Bauchmuskulatur sind oedematös durchtränkt.	In Lunge ein pneumonischer Herd.

Ergebnisse meiner Untersuchungen mit Nargol.

a) 8 Frösche und
b) 1 Meerschweinchen } Niemals in irgend einem Organ Silber nachgewiesen.

IV.

Ergebnisse meiner Versuche mit Silberpräparaten.

I. Collargol.

1. *Das kolloidale Silber ist sehr wenig giftig.*
2. Infolge dieser geringen Giftigkeit ist es besser als alle bisher bekannten Silberpräparate geeignet, um experimentelle Argyrie zu erzeugen. Die Vorstellung, dass das kolloidale Silber keine Argyrie hervorrufe, ist unhaltbar.
3. Die mikroskopische Untersuchung der mit Collargol in Form subkutaner Injektionen behandelten Frösche ergab:
   a) Silber in den Glomerulusschlingen *der Niere,* zuweilen auch in der Membrana propria der gewundenen Harnkanälchen. Also hat Collargol eine „chronische Argyrie im Sinne Samojloffs und Gerschuns“ hervorgerufen.
   b) Silber in der *Leber,* und zwar niemals in den Leberzellen selbst, sondern zwischen denselben in Gallengängen, Lymphbahnen und in den Leukocyten der Blutgefässe. Also ist Collargol imstande, eine „akute Argyrie im Sinne Samojloffs und Gerschuns“ hervorzubringen.
   c) Silber in der *Milz,* bisweilen in grossen Mengen; die Malpighischen Körperchen sind frei, ebenso die Wandungen der Blutgefässe; das Silber ist in Lymphzellen eingeschlossen, oder es liegt frei daneben.

d) Silber im Darm und zwar in den Submucosa und den Zotten in Leukocyten eingeschlossen.

e) Silber in der braunen, schleimigen Masse, welche sich im Magen und dem Mund der Unterbindungsfrösche befand, und zwar waren die Kerne vieler Leukocyten oder auch die ganzen Leukocyten durch Silber geschwärzt.

f) Silber in dem Mundboden.

4. Die Veraschung der mit Collargol in Form subkutaner Injektionen behandelten Frösche ergab Silber in Haut, Knochen, Leber, Magen und Darm.

5. Die mikroskopische Untersuchung der mit Collargol in Form subkutaner Injektionen behandelten Warmblüter ergab:

a) Silber in den *Nieren* niemals.

b) Silber in den *Nebennieren* in Form von körnigen Schollen und Klumpen sowohl zwischen als auch in den Zellen.

c) Silber in dem *Dünndarm* niemals.

d) Silber in dem oberen und mittleren Teil des Dickdarms und dem Blinddarm, und zwar in den die Gefässe begleitenden Lymphräumen. Das Silber war zum Teil von Leukocyten eingeschlossen.

e) Silber in der Milz im Parenchym, aber niemals in den Malpighischen Körperchen.

f) In der *Leber* wurde nur einmal Silber nachgewiesen, welches aber infolge eines irrtümlichen Einstichs dorthin gelangt war. Die Umgebung der durch die direkte Silberüberschwemmung funktionsunfähig gewordenen Leberabschnitte ist frei von jeder Entzündungserscheinung; in dem gesunden Gewebe sieht man zahlreiche silberbeladene Wanderzellen.

g) Silber im Unterhautzellgewebe teils frei, teils von Wanderzellen aufgenommen.

6. Durch Veraschung wurde Silber nachgewiesen im Fell, Muskeln und Knochen.
7. Erkrankungen der Nieren, des Darmes und überhaupt aller nicht direkt von der Injektionsflüssigkeit betroffenen Organe findet nicht statt.
8. Die geringe Giftigkeit des kolloidalen Silbers erklärt sich dadurch, dass es gewissermassen nur in einer Pseudolösung vorhanden ist und nach vielen Richtungen hin als ungelöstes Metall, welches nur fein suspendiert vorhanden ist, betrachtet werden muss.

II. Albargin.

1. Im Gegensatz zum kolloidalen Silber ist Albargin entschieden giftig. 1 ccm einer 1% Albarginlösung, d. h. 1,2 mg Ag. und 8 ccm einer ½% Albarginlösung auf 15 Tage verteilt, wirkten bei Fröschen schon tötlich. Ein Meerschweinchen, 400 g schwer, starb, nachdem es 27,0 mg Ag. in Form subkutaner Injektionen einer Albarginlösung erhalten hatte.

   Ein Huhn, 1400 g schwer, erkrankte, nachdem es innerhalb 9 Tagen 9 ccm einer 2% Albarginlösung, d. h. 21,6 mg Ag., durch subkutane Injektion erhalten hatte, so schwer, dass es geschlachtet werden musste.
2. Die mikroskopische Untersuchung der mit Albarginlösungen mittelst subkutaner Injektionen behandelten Frösche ergab:

   In der Leber zahlreiche silberhaltige Leukocyten in den Blutgefässen und Lymphräumen; ebenso in den Nierengefässen, aber hier vereinzelter. Alle anderen Organe waren normal.
3. Die mikroskopische Untersuchung eines mit Albarginlösung subkutan behandelten Meerschweinchens zeigte:

   Silberhaltige Leukocyten in den Lungenkapillaren, vielleicht auch in den Lymphräumen der Lunge. Im Bindegewebe der Leber reichliche Silberablagerungen, während die Leberzellen frei von Silber waren.

In den Placentargefässen reichliche sehr feine schwarze Körnchen von Silber.

4. Die mikroskopische Untersuchung eines mit Albarginlösungen mittelst subkutaner Injektionen behandelten Huhns ergab folgendes:

   In der Leber Einlagerungen von Silber in dem zwischen den Zellen befindlichen Bindegewebe und den Gallengängen, während die Leberzellen selbst keinerlei Silberfärbung angenommen haben, aber ihre Kerne in Degeneration begriffen sind, zum Teil scheinbar schon geschwunden sind. In den Nieren Einlagerung von Silber in der Membrana propria, und an einigen Stellen im Protoplasma des secernierenden Epithels Silber in Form dunkler Körnchen.

5. Die chemische Untersuchung der veraschten Leber eines mit Albarginlösungen behandelten Frosches ergab Silber.

III. Nargol.

1. Das Nargol ist ebenfalls giftiger als das Collargol. $^1/_2$ ccm einer 5% Nargollösung = 2,5 mg Ag. genügt, um einen Frosch in 1 Stunde zu töten. Ein Meerschweinchen vertrug nur 3 ccm einer 5% Nargollösung = 15 mg Ag.
2. Silber wurde weder mikroskopisch, noch chemisch in irgend einem Organe, Sekrete und Exkrete nachgewiesen.
3. Dass Albargin und Nargol so viel giftiger sind als Collargol, erklärt sich einfach dadurch, dass sie wirkliche Lösungen im Sinne der physikalischen Chemie bilden, was vom Collargol nicht gilt. Mit dieser grösseren Giftigkeit und Löslichkeit geht aber vielleicht auch eine bessere therapeutische Wirksamkeit Hand in Hand; es darf daher aus meinen Versuchen nicht etwa gefolgert werden, dass Albargin und Nargol für die Praxis unbrauchbar wären. Nur in der einen Be-

ziehung dürfen wir wohl das kolloide Silber voran setzen, da es mit Hilfe desselben leicht gelingt, im Körper des Menschen ein Depot von Silber zu schaffen, aus welchem der Organismus monatelang schöpfen kann, ehe der Vorrat verbraucht ist. Ob solche Depots bei gewissen Krankheiten von Nutzen sind, dies zu entscheiden, will ich gerne den dazu berufenen führenden Geistern überlassen. Ich glaube, dass diese Entscheidung nicht ganz leicht sein wird.

Lebenslauf.

Ich ***Adolf Bode,*** *Sohn des Geheimen Regierungs- und Provinzial-Schulraths Bode, bin geboren am 24. IV. 1874 zu Neuwied i. Rheinprovinz; besuchte die Gymnasien zu Neuwied, Magdeburg, Osterburg, Ballenstedt, Königsberg i. P. Studierte seit Ostern 1896 in Königsberg i. P. und in Erlangen, wo ich Ostern 1898 das Physicum bestand. Darauf studierte ich wieder* ½ *J. in Königsberg i. P., dann in Rostock, woselbst ich im Juni 1901 das medizinische Staatsexamen vollendete. Im Juli 1901 bestand ich das Doctorexamen in Rostock.*